

**MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL****RESOLUCIÓN NÚMERO****DE 2025**

()

Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección

EI MINISTRO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL

En ejercicio de sus facultades legales, en especial, las conferidas en los numerales 9 y 30 del artículo 2 del Decreto Ley 4107 de 2011 y en desarrollo del artículo 43 del Decreto 1156 de 2018 y

CONSIDERANDO

Que el inciso 2° del artículo 245 de la Ley 100 de 1993 determina que el Gobierno Nacional reglamentará, entre otros, el régimen de vigilancia sanitaria y control de calidad de los productos objeto de inspección, vigilancia y control por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, dentro de los cuales se encuentran los productos fitoterapéuticos.

Que mediante la Ley 170 de 1994 Colombia aprueba el Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio, el cual contiene, entre otros, el “Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio”, que reconoce la importancia de que los países miembros adopten medidas necesarias para la protección de los intereses esenciales en materia de seguridad de todos los productos, comprendidos los industriales y agropecuarios, dentro de las cuales se encuentran los reglamentos técnicos.

Que mediante la Resolución 3131 de 1998, el entonces Ministerio de Salud adoptó la guía para la fabricación de los productos naturales, dentro de los que se encuentran los productos obtenidos a partir de plantas medicinales.

Que el Decreto 1156 de 2018, en el cual se reglamenta el régimen de registro sanitario de productos fitoterapéuticos y se dictan otras disposiciones, en su artículo 43 dispuso que le corresponde al Ministerio de Salud y Protección Social expedir la regulación atinente a la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura de los productos fitoterapéuticos.

Que el mencionado Decreto 1156 de 2018 dispone que las preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales -PFM no deben presentarse en formas farmacéuticas en las que se requiera esterilidad, salvo las preparaciones oftálmicas.

Que, de otra parte, el Decreto 335 de 2022 establece, entre otros, el procedimiento para la obtención del certificado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura que deben solicitar ante el INVIMA los establecimientos fabricantes y en general todo aquel que desarrolle alguna de las etapas del proceso productivo de productos fitoterapéuticos que se comercialicen en Colombia, ubicados en el territorio nacional o fuera de él.

Continuación de la resolución *“Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección”*

Que las buenas prácticas de manufactura son el conjunto de normas, procesos y procedimientos técnicos, cuya aplicación debe garantizar la fabricación uniforme y controlada de cada lote de producción, de conformidad con las normas de calidad y los requisitos exigidos para su comercialización.

Que de acuerdo con el artículo 2 del Decreto 1468 de 2020, que modificó el artículo 2.2.1.7.5.4 Buenas prácticas de reglamentación técnica del Decreto 1074 de 2015, es obligatoria la realización de Análisis de Impacto Normativo (AIN) para la expedición de reglamentos técnicos.

Que en cumplimiento de lo anterior este Ministerio, procedió a realizar el AIN para la evaluación de alternativas relacionadas con la obtención de la certificación de buenas prácticas de manufactura para la fabricación de productos fitoterapéuticos, resultado del cual se determinó que la alternativa viable y que da solución a la problemática identificada es la actualización de la guía de Buenas Prácticas de Manufactura de productos fitoterapéuticos.

Que, de acuerdo con el desarrollo científico en el ámbito farmacéutico, la utilización de nuevas tecnologías y el desarrollo de los productos fitoterapéuticos, el mencionado AIN, publicado el 21 de marzo de 2024, determinó que la actualización del marco normativo de las Buenas Prácticas de Manufactura de los productos fitoterapéuticos se debe realizar según las recomendaciones del Comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud -OMS, con el fin de fortalecer la calidad y seguridad en la fabricación de estos productos e impulsar la competitividad nacional e internacional.

Que conforme a lo anteriormente señalado se hace necesario establecer el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para la obtención del Certificado de Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura para productos fitoterapéuticos, con base en las actualizaciones del Comité de Expertos de la OMS, con el fin de ajustar los contenidos técnicos necesarios que aseguren la calidad de estos productos, contribuyendo con la competitividad y acceso a mercados globales.

Que, de acuerdo con lo establecido en el artículo 2.2.1.7.5.4 de Buenas prácticas de reglamentación técnica, del Decreto 1074 de 2015, modificado por el Decreto 1468 de 2020, se solicitó el concepto previo al Ministerio de Comercio, Industria y Turismo.

Que el Ministerio de Comercio, Industria y Turismo mediante radicado No _____, en ejercicio de sus competencias emitió concepto respecto al proyecto de acto administrativo y determinó que _____

Que el reglamento técnico que se establece con la presente resolución fue notificado ante la Organización Mundial del Comercio, OMC, mediante el documento identificado con la Signatura G/TBT/N/COL/, en la fecha XXXXXX.

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1. Objeto. La presente resolución tiene por objeto expedir los manuales de buenas prácticas de manufactura para productos fitoterapéuticos y para los productos fitoterapéuticos estériles contenidos en los Anexos No. 1 y 2 y establecer sus guías de Inspección contenidas en los Anexo No. 3 y 4 respectivamente, los cuales hacen parte integral del presente acto administrativo.

Artículo 2. Ámbito de aplicación. La presente resolución aplica a:

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

- 2.1. Los fabricantes y quienes desarrollen alguna de las etapas del proceso productivo de productos fitoterapéuticos que se fabriquen en el país o se importen y que se comercialicen en Colombia.
- 2.2. Al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos, INVIMA, o a quien haga sus veces, al cual le corresponde expedir el certificado de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura de productos fitoterapéuticos.

Artículo 3. Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Fitoterapéuticos. Para efectos de la presente resolución, adóptese el "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Fitoterapéuticos" contenido en el Anexo No. 1 del presente acto administrativo y el "Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Fitoterapéuticos Estériles", contenido en el Anexo No. 2 del presente acto administrativo.

Parágrafo. El Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Fitoterapéuticos estériles contenido en el Anexo No. 2 es complementario del Anexo No. 1 referente al Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Fitoterapéuticos y por lo tanto para las preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales -PFM en formas farmacéuticas oftálmicas, se deberán cumplir las disposiciones que les sean aplicables previstas en ambos Manuales.

Artículo 4. Guías para la inspección de laboratorios de Productos Fitoterapéuticos. Para efectos de la presente resolución, adóptese la "Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura de los Productos Fitoterapéuticos" y la "Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura de los Productos Fitoterapéuticos estériles", contenidas en los Anexos No. 3 y 4 del presente acto administrativo.

Artículo 5. Procedimiento para la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de los Productos Fitoterapéuticos. Para la obtención del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de los Productos Fitoterapéuticos se deberá adelantar el procedimiento previsto en el Decreto 335 de 2022 o la norma que lo modifique o sustituya.

Artículo 6. Dirección Técnica de los laboratorios fabricantes de productos fitoterapéuticos. Deberá estar bajo la dirección técnica de un profesional químico farmacéutico en ejercicio legal de su profesión.

Artículo 7. Vigilancia sanitaria, medidas sanitarias de seguridad, procedimientos y sanciones. El incumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución dará lugar a la aplicación por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, de las medidas sanitarias de seguridad y sanciones contenidas en el Decreto 1156 de 2018 o la norma que lo modifique o sustituya.

Artículo 8. Vigencia de la certificación de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura de productos fitoterapéuticos. La Certificación de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de productos fitoterapéuticos tendrá una vigencia de cinco (5) años, contados a partir de la fecha ejecutoria del acto que la concede.

Artículo 9. Transitoriedad. Durante los veinte cuatro (24) meses siguientes contados a partir de la fecha de publicación de la presente resolución en el Diario Oficial, los laboratorios fabricantes de productos fitoterapéuticos seguirán cumpliendo las prescripciones contenidas en las Resoluciones 3131 de 1998 y 5107 de 2005. Vencido este plazo, deben cumplir con los requisitos señalados en el presente reglamento técnico.

Parágrafo. Los interesados en obtener el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura bajo el cumplimiento de los anexos que hacen parte integral de la presente resolución, según corresponda, antes de los términos aquí señalados, podrán hacerlo previa manifestación por escrito al INVIMA, adelantando el trámite de solicitud correspondiente ante ese Instituto.

Continuación de la resolución *“Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección”*

Artículo 10. Notificación. La presente resolución se notificará a la Organización Mundial de Comercio – OMC -, Comunidad Andina de Naciones -CAN- y al Tratado de Libre Comercio -TLC G3 -, a través del Sistema de Información sobre Medidas de Normalización y Procedimientos de Evaluación de conformidad con las normas vigentes.

Artículo 11. Vigencia y derogatorias. El presente reglamento técnico regirá veinte cuatro (24) meses después de la fecha de su publicación en el diario oficial, de conformidad con el numeral 12 del Artículo 10 de la Decisión Andina 827 de 2018.

Las Resoluciones 3131 de 1998 y 5107 de 2005, seguirán aplicando hasta la entrada en vigencia del presente acto administrativo, fecha a partir de la cual estarán derogadas.

PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los

GUILLERMO ALFONSO JARAMILLO MARTINEZ
Ministro de Salud y Protección Social

Aprobó:
Claudia Marcela Vargas P. directora de Medicamentos y Tecnologías en Salud
Jaime Hernán Urrego R. viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios
Rodolfo Enrique Salas F. director jurídico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

ANEXO No. 1
MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS
FITOTERAPÉUTICOS

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS
2. GLOSARIO
3. GESTIÓN DE LA CALIDAD
 - 3.1 Garantía de calidad en la fabricación de productos fitoterapéuticos
4. PRODUCCION
5. PERSONAL, CAPACITACIÓN Y DOTACIÓN
 - 5.1 Personal principal
 - 5.2 Capacitación y dotación
6. SANEAMIENTO, HIGIENE Y SALUD OCUPACIONAL
7. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN
 - 7.1 Reproducibilidad del proceso de producción
 - 7.2 Productos Fitoterapéuticos de Uso Tradicional (PFT)
 - 7.3. Preparaciones Farmacéuticas con base en Plantas Medicinales (PFM)
8. INSTALACIONES
 - 8.1 Áreas accesorias
 - 8.2 Áreas de almacenamiento
 - 8.3 Área de producción
 - 8.4 Áreas de secado y molienda
 - 8.5. Área de líquidos y semisólidos no estériles
 - 8.6 Área de sólidos
 - 8.7 Área de control de calidad
9. EQUIPOS, UTENSILIOS, SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO, MANTENIMIENTO Y SERVICIOS
10. MATERIALES
 - 10.1 Materias primas
 - 10.2 Materiales para el envasado
 - 10.3 Productos intermedios y a granel
 - 10.4 Productos terminados
 - 10.5 Materiales rechazados y recuperados
 - 10.6 Reactivos y medios de cultivo
11. DOCUMENTACIÓN
 - 11.1 Etiquetas
 - 11.2 Procedimientos y registros
12. CONTROL DE CALIDAD
 - 12.1 Muestreo
 - 12.2 Especificaciones
 - 12.3 Pruebas y ensayos
 - 12.4 Muestras y estándares de referencia
 - 12.5 Estudios de estabilidad

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS

Las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) se definen como el conjunto de procedimientos y normas destinadas a garantizar la producción uniforme de lotes de productos fitoterapéuticos que satisfagan las normas de identidad, actividad, pureza y demás estándares de calidad establecidos, evitando la confusión y contaminación cruzada.

En este sentido y dado que las Buenas Prácticas de Manufactura para los productos farmacéuticos con base en plantas medicinales se encuentran contenidas en la Resolución

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

3131 de 1998, se hace necesario su actualización tomando en cuenta la revisión de documentos internacionales, en especial el documento de la Organización Mundial de la Salud "WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines", versión 2007.

Es importante anotar que, como lo indica el documento de la Organización Mundial de la Salud antes mencionado, a diferencia de los productos farmacéuticos convencionales, que generalmente se producen a partir de materiales sintéticos mediante técnicas y procedimientos de fabricación reproducibles, los productos farmacéuticos a base de plantas medicinales se preparan a partir de materiales de origen vegetal, que a menudo se obtienen de diversas fuentes geográficas y/o comerciales.

Como resultado de lo anterior y debido a la complejidad inherente de las plantas medicinales es necesario poner especial atención a los procedimientos de fabricación y al control de calidad de estos productos, siendo una herramienta fundamental la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura.

2. GLOSARIO

Para efectos del presente manual se establecen las siguientes definiciones, además de aquellas previstas en el Decreto 1156 de 2018 o la norma que lo modifique o sustituya.

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

2.2 Área limpia. Sala controlada en la que se monitorean y registran los niveles de limpieza del aire del sitio en cuanto a partículas y microorganismos y otros parámetros, como temperatura, humedad relativa, presión diferencial y flujo de aire, así como otras variables tales como los niveles sonoros y luminosos.

2.3 Calibración. Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones específicas, la comparación de un valor medido con el valor correcto, documentando la desviación y calculando la incertidumbre de la medición. Deben establecerse los límites de aceptabilidad para los resultados de las mediciones. La calibración de un instrumento de medida debe cubrir al menos el rango de trabajo donde este va a ser utilizado.

2.4 Calificación: Acción de comprobación de que cualquier instalación, sistemas y equipos trabajan correctamente y en realidad conducen a resultados esperados y reproducibles. El significado del término "validación" es ocasionalmente extendido para incorporar el concepto de calificación.

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

2.6 Control en proceso. Controles realizados durante la producción, con el fin de monitorear y si es necesario ajustar el proceso para garantizar que el producto esté conforme a sus especificaciones. El control del ambiente o los equipos debe considerarse también parte del control en proceso.

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

2.8 Envase y empaque. Todas las operaciones, incluidos el llenado y el etiquetado, a las que debe someterse un producto a granel para convertirse en un producto terminado.

Continuación de la resolución *“Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección”*

2.9 Material de envase y empaque. Cualquier material, incluido material impreso, empleado en el envase y empaque de un producto farmacéutico, pero excluyendo cualquier embalaje exterior utilizado para transporte o envío. Los materiales de envase y empaque se conocen como primarios o secundarios según estos estén destinados a estar o no, en contacto directo con el producto.

2.10 Especificaciones. Una lista detallada de requerimientos y atributos de calidad con los cuales deben estar conformes los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Sirven como base para la evaluación de la calidad.

2.11 Manufactura. Todas las operaciones de compra de materiales y productos, producción, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución de un producto farmacéutico y sus respectivos controles.

2.12 Producción. Todas las operaciones involucradas en la preparación de productos fitoterapéuticos, desde la recepción de materiales, muestreo, dispensación de materias primas e insumos, así como el procesado, envase, empaque y etiquetado, hasta la obtención del producto final.

2.13 Fabricante. Compañía que lleva a cabo cualquiera de las operaciones de producción tales como pesaje o fraccionamiento de materias primas, procesamiento, envase, empaque, reempaque, etiquetado, de productos fitoterapéuticos.

2.14 Fórmula maestra. Documento o conjunto de documentos que especifican las materias primas, sus cantidades y sus materiales de empaque, estos junto con la descripción del proceso, los equipos que intervienen, y precauciones requeridas para producir una cantidad específica de producto final, es decir para cada tamaño de lote estandarizado así como las instrucciones del proceso, incluyendo las de los controles de proceso y el rendimiento esperado, precauciones especiales y condiciones de almacenamiento si fuera necesario.

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

2.16 Número de lote. Una combinación de números y/o letras distintivas, que identifica y da trazabilidad a un lote de producto en sus etiquetas, sus registros de manufactura y sus correspondientes certificados de análisis, etc.

2.17 Producto terminado. Un producto que ha sido sometido a todas las etapas de manufactura, incluyendo su envase y empaque final.

2.18 Producto a granel. Cualquier producto que ha completado todas las etapas del proceso de fabricación, sin incluir el envase final.

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

2.20 Registro maestro. Documento o conjunto de documentos que sirven como base de la documentación de los lotes (registro de lote en blanco).

2.21 Registros de lotes. Todos los documentos asociados con la manufactura de un lote de producto a granel o producto terminado. Estos proveen un historial de cada lote de producto y todas las circunstancias pertinentes a la calidad del producto final.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

2.22 Reprocesado. El sometimiento total o parcial de un producto en proceso, producto intermedio o producto a granel de un solo lote a un paso previo en el proceso de manufactura validado debido a un incumplimiento en las especificaciones predeterminadas.

2.23 Validación. Acción de comprobar, en concordancia con los principios de las BPM, que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema, realmente conduce a los resultados esperados, de manera consistente los cuales son demostrables documentalmente.

3. GESTIÓN DE LA CALIDAD

La gestión de calidad es usualmente definida como la intención y dirección global de una organización con respecto a la calidad, formalmente expresada y autorizada por la alta dirección en la "política de calidad".

Los elementos básicos para la gestión de calidad son:

- i) Una apropiada infraestructura o "sistema de calidad", que abarque la estructura organizacional, procedimientos, procesos y recursos; y
- ii) Las acciones sistemáticas necesarias para asegurar que el producto va a satisfacer determinados requisitos de calidad. La totalidad de estas acciones es denominada "garantía de calidad" y sirve como herramienta de gestión, además de generar confianza en el proveedor.

Los conceptos de garantía de calidad, Buenas Prácticas de Manufactura- BPM y control de calidad, son aspectos interrelacionados de la gestión de la calidad y se describen para enfatizar su relación e importancia en la producción y control de los productos fitoterapéuticos.

3.1 Garantía de Calidad en la fabricación de productos fitoterapéuticos

Garantía de calidad es la totalidad de disposiciones adoptadas con el objeto de asegurar que los productos fitoterapéuticos son de la calidad requerida para el uso previsto. Por lo tanto, la garantía de calidad a su vez incorpora las Buenas Prácticas de Manufactura y otros factores, incluyendo aquellos fuera del alcance de esta guía como el diseño y desarrollo del producto.

El fabricante debe asumir la responsabilidad por la calidad de los productos fitoterapéuticos para garantizar que sean aptos para el uso previsto, cumplan con los requerimientos del registro sanitario y no pongan a los pacientes en riesgo debido a una inadecuada seguridad, calidad y eficacia. El logro de este objetivo de calidad es responsabilidad de la alta dirección y requiere la participación y el compromiso del personal en todos los departamentos y niveles de la compañía, sus proveedores y distribuidores. Para alcanzar el objetivo de calidad de manera confiable, se debe diseñar, documentar e implementar un sistema de garantía de calidad incorporando las Buenas Prácticas de Manufactura y el control de calidad y se debe monitorear su eficiencia, verificar la consistencia y asegurar su mejora continua.

El sistema de garantía de calidad para la manufactura de los productos fitoterapéuticos debe asegurar que:

- 3.2.1 Las operaciones de producción y control deben estar especificadas de forma escrita y de acuerdo con los requerimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura;
- 3.2.2 Las responsabilidades de todos los cargos están especificadas en las descripciones de los puestos de trabajo;
- 3.2.3 Se llevan a cabo todos los controles necesarios de materias primas, productos intermedios, producto a granel, materiales de envase y empaque y otros controles en proceso, calibraciones y validaciones que permitan entre otras cosas el uso correcto de los materiales;
- 3.2.4 Los productos fitoterapéuticos no sean vendidos ni distribuidos antes que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha sido producido y

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

- controlado de acuerdo con los requerimientos del registro sanitario y cualquier otra regulación relevante a la producción, control y distribución;
- 3.2.5 Existan disposiciones para asegurar que los productos fitoterapéuticos serán almacenados por el fabricante, distribuidos y posteriormente manipulados adecuadamente para que su calidad sea mantenida a lo largo de su vida útil;
- 3.2.6 Exista un procedimiento para que las desviaciones sean reportadas, investigadas y registradas;
- 3.2.7 Exista un sistema para aprobar cambios que puedan tener impacto en la calidad del producto;
- 3.2.8 Exista un procedimiento para la **autoinspección y/o auditoría de calidad** que evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de calidad, que incluya frecuencia, responsables, responsabilidades, presentación periódica de resultados, cumplimiento de cronogramas y tareas del sistema. De igual manera, debe incluir el seguimiento a compromisos y acciones correctivas y/o de mejoramiento derivadas de la revisión, garantizando la independencia entre el área de trabajo de los inspectores y el área a evaluar. Esta evaluación deberá quedar registrada en informes periódicos con las conclusiones que reflejen el mejoramiento continuo del sistema de garantía de calidad.

En la autoinspección es necesario considerar las actividades preventivas que involucren personal, instalaciones, mantenimiento, almacenamiento de materias primas y productos terminados, equipos, producción, controles durante el proceso, control de calidad, documentación, sanitización e higiene, programas de validación y revalidación, calibración de instrumentos o sistemas de medición, procedimientos de retiro de productos del mercado, manejo de quejas, control de etiquetas, resultados de las autoinspecciones anteriores y medidas correctivas adoptadas.

Las auditorías de calidad se deben extender también a proveedores y contratistas, considerando que, la responsabilidad de la selección de los proveedores recae en el fabricante del producto fitoterapéutico quien los debe aprobar e incluir en la lista o especificaciones de proveedores aceptados previa evaluación, teniendo en cuenta su historial, la naturaleza de los materiales que suministrarán, así como, el manejo adecuado de las materias primas que permita el empleo de las mismas en el proceso de manufactura, sin exponer materiales, equipo o personal a riesgos innecesarios de contaminación;

- 3.2.9 Cuando exista **producción y análisis por contrato** se debe contar con un contrato escrito entre el contratante y el contratista que defina las obligaciones de cada una de las partes, de tal forma que los productos fitoterapéuticos se ajusten a lo autorizado en el registro sanitario y que permita al contratante, como responsable de evaluar la competencia del contratista, realizar auditorías al contratista. Para que un fabricante pueda llevar a cabo la fabricación de productos por terceros, debe contar con la autorización respectiva.

El contratante debe asegurarse que todos los productos procesados y los materiales entregados por el contratista están conformes con todas las especificaciones correspondientes y con el registro sanitario de los productos fitoterapéuticos y que haya sido aprobados por la(s) persona(s) autorizada(s). Así mismo, el contratante se responsabiliza de verificar si el fabricante cuenta con las autorizaciones requeridas y asegurar que se cumplan las BPM descritas en este manual, así como, la información de los conocimientos particulares relacionados con la fabricación y el control de calidad del producto, u otro tipo de problemas que puedan poner en peligro instalaciones, equipos, personal, otros materiales, o productos.

Por su parte, el contratista debe contar con las instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficiente, para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante. El contratista no podrá subcontratar o ceder a un tercero, en todo o en parte, el trabajo que se le ha asignado por contrato, sin la previa evaluación y aprobación del contratante. En todo acuerdo entre el contratista y un tercero se deberá asegurar que este tenga acceso a la misma información que el contratante, con respecto a la fabricación o análisis de productos. El Contratista debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda disminuir la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

Para el caso del análisis por contrato, el director técnico o la persona autorizada por el fabricante para la liberación del producto, es el responsable de dar la aprobación para la comercialización del producto y en el contrato se debe estipular la forma en que esta persona asegurará que el lote ha sido fabricado conforme con las exigencias del registro sanitario.

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

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

En el contrato se debe describir el manejo de las materias primas, productos a granel, intermedios y terminados, en caso de ser rechazados;

3.2.10 Todas las quejas e información relacionada con productos fitoterapéuticos potencialmente defectuosos deben revisarse de acuerdo con procedimientos escritos y se deben registrar juntamente con las medidas correctivas a tomar. Si se descubre o se sospecha un defecto en un lote se debe evaluar si otros lotes deben también controlarse para determinar si tienen el mismo defecto.

Los registros de quejas deben revisarse periódicamente para determinar si existe algún indicio de que se repite algún problema específico que deba recibir atención especial y que eventualmente justifique que el producto sea retirado del mercado. Debe existir un procedimiento para el **retiro de los productos fitoterapéuticos del mercado** que permita su seguimiento e incluya el almacenamiento de estos productos en un área segregada, segura, que cumpla con los requisitos de las áreas de almacenamiento, mientras se decide su destino.

La persona responsable de atender las quejas y decidir sobre las medidas que se deben tomar para abordarlas en forma conjunta con el personal de apoyo en esa tarea, debe contar con la capacitación y/o experiencia en las características específicas del control de calidad de los productos fitoterapéuticos. Si la designación recae en una persona diferente al director técnico o quien realiza la liberación de los productos, entonces ésta debe ser informada acerca de toda queja o retiro de productos.

La autoridad competente debe mantenerse informada de cualquier queja que conduzca a un retiro o restricción del suministro del producto y los registros deben estar disponibles para la inspección.

4. PRODUCCIÓN

Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos y revisados a la luz de la experiencia, demostrando que permiten la fabricación consistente de los productos fitoterapéuticos, con la calidad requerida para cumplir con sus especificaciones.

4.1 Definición del primer paso del proceso productivo de los productos fitoterapéuticos. La obtención del material vegetal de partida, que incluye el cultivo, recolección y procesamiento posterior a la cosecha como el corte primario, no está cubierta por las Buenas Prácticas de Manufactura establecidas en el presente manual y deberá dar cumplimiento a las normas agrotecnológicas que rijan la materia. Considerando lo anterior debe definirse y documentarse el primer paso del proceso de producción de los productos fitoterapéuticos, que dependerá del estado del material vegetal que se utilizará como punto de partida, es decir, si se emplea en forma cruda, triturada o pulverizada, en extracto o en cualquier otro estado. De esta forma, se define si el proceso productivo inicia con técnicas de procesamiento simple, como pulverización o trituración u otra técnica de producción.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

4.2 Material vegetal de partida. El material vegetal de partida debe manipularse de tal manera que no ponga en riesgo la calidad del producto fitoterapéutico a fabricar, para lo cual, cuando sea recibido, debe desembalarse rápidamente, sin entrar en contacto directo con el suelo, ni exponerse directamente a las radiaciones solares (excepto en los casos en que este sea un requisito específico, p.ej. secado al sol) y debe protegerse de la lluvia y de agentes microbiológicos, evitando en todo caso su contaminación. Cuando se requieran métodos de limpieza del material vegetal de partida, estos deben ser acordes al tipo de material. En caso de existir material vegetal fresco que ingrese a las áreas debe procesarse lo antes posible, a menos que se especifique lo contrario.

4.3 Fabricación. Se deben comprobar las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos. Se debe disponer de los medios necesarios que incluya personal calificado y capacitado, infraestructura y espacio apropiados, equipos y servicios acorde con los procesos a desarrollar, materiales, envases y etiquetas correctas, almacenamiento y transporte apropiados, instrucciones y procedimientos aprobados y redactados en lenguaje claro e inequívoco, específicamente aplicables a las instalaciones disponibles.

4.3.1 Durante la fabricación todos los materiales, recipientes a granel, equipos principales y áreas utilizadas deben estar identificadas indicando el producto o material que se está procesando, número del lote y etapa del proceso productivo.

4.3.2 En todo momento durante la fabricación, todos los materiales, contenedores de granel, los principales elementos del equipo y, cuando proceda, las áreas y las líneas de acondicionamiento que se utilizan deben ser identificados de otra manera con una indicación del producto o material que se procesa, su concentración (donde procede) y el número de lote. En su caso, esta indicación debe también mencionar la etapa de producción. En algunos casos, puede ser útil registrar también el nombre del producto anterior que se ha procesado.

4.3.3 Antes de que se inicia cualquier operación de fabricación, se deben tomar medidas para asegurarse que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de cualquier materia prima, productos, residuos de productos, etiquetas o documentos que no sean indispensables para la operación actual.

4.3.4 Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallos en los equipos o de los servicios (por ejemplo, la provisión de agua y gas). El equipo defectuoso debe ser retirado de su uso hasta que la deficiencia haya sido remediada. Después de su uso, el equipo de producción debe ser limpiado sin demora de acuerdo con los procedimientos detallados por escrito y serán almacenados limpios y secos en un área separada o de manera que evite la contaminación.

4.3.5 Las verificaciones deben llevarse a cabo para asegurar que las tuberías y otros equipos utilizados para el transporte de los productos de una zona a otra se conectan de una manera correcta.

4.3.6 La tubería utilizada para el transporte de agua destilada o desionizada y, en su caso, otras tuberías de agua deben ser desinfectados y almacenados de acuerdo con procedimientos escritos que detallen medidas que deben adoptarse.

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

4.4 Registros. Se deben mantener registros (en forma manual o por medios electrónicos) para demostrar que la cantidad y calidad del producto son las previstas y que todas las operaciones se efectúan de conformidad con los procedimientos e instrucciones escritas, incluidas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como, cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución; cualquier desviación significativa debe registrarse, investigarse exhaustivamente y ser aprobada por

Continuación de la resolución *“Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección”*

escrito por la persona designada, con participación del departamento de control de la calidad cuando se estime necesario. La conservación de los registros referentes a la fabricación y distribución debe permitir averiguar la historia completa de un lote, de tal forma que sean completos y accesibles.

4.5 Gestión de materiales y productos. Debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables. Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

4.6 Controles en proceso y controles ambientales. Los controles durante el proceso se podrán realizar dentro del área de producción y no deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto, dichos controles deben registrarse, también se realizarán los controles ambientales.

4.7 Los Controles en proceso se llevan a cabo por lo general en el área de producción. En las operaciones de tales controles en proceso no debe tener ningún efecto negativo sobre la calidad del producto o de otro producto (por ejemplo, la contaminación cruzada o confusión).

4.8 Operaciones de envasado. Durante el envasado se debe reducir al mínimo el riesgo de la contaminación (cruzada y microbiológica), de confusiones y de sustituciones. El envasado de un producto no debe hacerse muy cerca o en la misma área donde se esté llevando a cabo el envasado de otro producto distinto, a menos que se trate de lugares separados o vigilados por medios electrónicos. Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos, estén limpios, libres de productos, materiales y documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Mediante una lista de control debe verificarse que dichas líneas estén listas, esta operación debe registrarse. Los recipientes para el llenado deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar atención a evitar y eliminar cualquier tipo de contaminación, como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

4.9 Etiquetado. El etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se deben adoptar medidas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado. El tiempo máximo de permanencia será el establecido en el procedimiento de fabricación normalizado. Se debe verificar que el etiquetado sea el correcto, registrando dicha verificación. Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas y cuando se efectúa la impresión fuera de la línea de envasado o en operaciones de envasado manual. Si bien la verificación por medios electrónicos automáticos de todas las etiquetas en la línea de producción puede ser útil para evitar errores, se debe controlar este sistema, cerciorándose de que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas, u otros aparatos similares, estén funcionando correctamente. La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser clara y no debe borrarse o desteñirse con facilidad.

4.9.1 El control en línea de los productos debe incluir como mínimo la verificación de la apariencia de los envases, volumen o peso de llenado, hermeticidad, uso de productos y materiales de envasado y etiquetado. En caso de un acontecimiento inusual durante el envasado y etiquetado, los productos se devolverán al proceso solamente cuando hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado, manteniendo un registro detallado de esta operación. Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel, los materiales de envasado y etiquetado y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la distribución de los productos.

Una vez terminada una operación de envasado y etiquetado, todos los materiales sobrantes que tengan el código del lote y fecha de vencimiento deben ser eliminados y este hecho debe registrarse. Se debe seguir un procedimiento escrito para la devolución al inventario de los materiales impresos no codificados.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

5. PERSONAL, CAPACITACIÓN Y DOTACIÓN

La fabricación y control de los productos fitoterapéuticos depende del equipo humano, de ahí que se deba contar con suficiente personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas involucradas deben comprender claramente sus funciones, las cuales deben determinarse por escrito, conocer los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura-BPM que les incumben. El fabricante debe contar con un organigrama, en el que cada uno de los cargos debe poseer la suficiente autoridad para cumplir las responsabilidades asignadas. Las tareas pueden ser delegadas, siempre que se realice a personas idóneas y con suficiente capacitación. No deben existir vacíos, ni superposiciones en las responsabilidades respecto del cumplimiento de las BPM.

5.1 Personal principal

El personal principal incluye al director técnico, al jefe de producción, al jefe de control de calidad, entre otros. Los establecimientos fabricantes deben tener definidas las funciones de dirección técnica, producción y control de calidad. El jefe de producción debe ser independiente del de control de calidad.

El profesional responsable ante la autoridad sanitaria competente será el director técnico, quien podrá ejercer además otras funciones, como, ser jefe de producción o de control de calidad. El director técnico debe poseer educación científica y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se planteen en la fabricación, control de la calidad, de los productos fitoterapéuticos. En el país, quien reúne estas cualidades es el Químico Farmacéutico.

En lo concerniente al personal encargado de supervisar la fabricación de los productos fitoterapéuticos y el control de su calidad, su formación profesional debe incluir una combinación de las siguientes ciencias: *a) Fitoquímica y farmacognosia; b) Química (analítica u orgánica) o bioquímica; c) Ingeniería química; d) Microbiología; e) Ciencias y tecnología farmacéuticas; f) Farmacología y toxicología; g) Fisiología; h) Otras ciencias afines.* Debe poseer también experiencia práctica en la fabricación y garantía de la calidad de los productos fitoterapéuticos. Con el fin de obtener esa experiencia, puede ser necesario un período preparatorio, durante el cual ejerza sus responsabilidades bajo la orientación de un profesional.

5.1.1 Funciones del director técnico. *i) Representar el establecimiento fabricante ante la autoridad sanitaria; ii) Dirigir y evaluar la documentación y elaboración de lotes piloto para presentar solicitud de Registro Sanitario; iii) Verificar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias que aseguren la calidad del producto; iv) Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros procedimientos de control de la calidad; v) Aprobar y controlar las actividades de producción y control de la calidad contratadas; vi) Asegurar que se lleve a cabo el programa de estabilidad, para establecer el período de vida útil de cada producto terminado; vii) Programar y dirigir las actividades de inducción y capacitación para el personal que ingresa al establecimiento fabricante; y viii) Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades particulares de la empresa.*

5.1.2 Funciones del jefe de producción. *i) Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, con el fin de obtener la calidad exigida; ii) Aprobar las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado y asegurar su estricto cumplimiento; iii) Asegurar que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de ponerlos a disposición del departamento de control de calidad; iv) Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos; v) Asegurar que se lleven a cabo y se registren las debidas comprobaciones del procesado y las calibraciones de los equipos de control y que los informes estén*

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

disponibles; y vi) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción, adaptada a las necesidades.

- 5.1.3 **Funciones del jefe de control de calidad.** i) Aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel y productos terminados; ii) Evaluar los registros de los lotes; iii) Verificar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias que aseguren la calidad del producto; iv) Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros procedimientos de control de la calidad; v) Aprobar y controlar los análisis llevados a cabo por contrato; vi) Vigilar el mantenimiento del departamento, instalaciones y equipos; vii) Asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos y las calibraciones de los equipos de control; y viii) Asegurar que se realice la capacitación inicial y continua del personal, adaptada a las necesidades de la empresa.

5.2 Capacitación y Dotación

- 5.2.1 **Capacitación.** El fabricante debe llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa escrito, preparado para todos los empleados que ingresen a las áreas de producción o los laboratorios de control, incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza y también para todos aquellos cuyas actividades puedan influir en la calidad del producto. Además de la capacitación en sanitización e higiene, tanto de la planta como del personal y en los principios de las BPM, el personal nuevo debe recibir capacitación y entrenamiento adecuado sobre las responsabilidades que se le asignen.

Los programas de capacitación deben ser continuos y periódicamente debe evaluarse su efectividad, deben estar al alcance de todo el personal y deben ser aprobados por el jefe de producción y el de control de calidad, según corresponda. Así mismo, se debe llevar un registro de dichos programas y debe brindarse capacitación específica al personal que labore en áreas con riesgo de contaminación, por ejemplo, las áreas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos, sensibles y los que generan polvo.

- 5.2.2 **Dotación.** Se debe proveer al personal de la indumentaria necesaria, en cantidad y en buen estado, para el desarrollo de las funciones asignadas, de acuerdo con el área de trabajo.

El uso de la indumentaria debe ser tal que se proteja al producto de la contaminación, por lo que se debe restringir su uso a las áreas de trabajo y controlar el contacto directo de las manos del operario con materias primas, materiales, envases primarios y productos intermedio o a granel.

Se debe disponer de procedimientos para el lavado, cambio de indumentaria y manejo de la dotación de trabajo, con los registros correspondientes, con el fin de garantizar que los uniformes se mantengan limpios, se minimice la contaminación de las áreas y que se establezca el manejo de la indumentaria para el ingreso del personal de áreas ajenas y visitantes a las áreas de manufactura.

Se debe proveer al personal de los equipos de seguridad industrial necesarios.

6. SANEAMIENTO, HIGIENE Y SALUD OCUPACIONAL

El alcance del saneamiento e higiene debe cubrir personal, instalaciones, equipos, dispositivos, materiales de producción y envases, productos de limpieza y desinfección y cualquier elemento que se pueda convertir en fuente de contaminación para el producto. Se deben eliminar potenciales fuentes de contaminación a través de un programa integrado de saneamiento e higiene.

Todo el personal debe conocer los principios que rigen las BPM con relación a su trabajo y debe recibir adiestramiento inicial y continuado para satisfacer sus necesidades laborales, incluyendo capacitación en cuestiones relacionadas con la higiene y del Sistema de Gestión de la Seguridad y Salud en el Trabajo (SGSST) de la organización.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

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

Los procedimientos de higiene y saneamiento deben ser extensivos a trabajos realizados por "terceros" o con empleados temporales, debiéndose prever los sistemas de auditoría que aseguren el mejor cumplimiento de los conceptos expuestos y de los que en consecuencia se dicten.

Debe prohibirse el fumar, comer, beber, masticar, y mantener plantas, comida, Cigarrillos y medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorios y áreas de almacenamiento o en cualquier otra área donde estas puedan ser adversas para el producto. Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, deberá someterse a exámenes médicos. Además, el personal que realice inspecciones visuales debe someterse a exámenes oculares.

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

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

7. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN

La calificación y validación no deben considerarse ejercicios independientes, deben hacer parte de un programa continuo y deben basarse en una frecuencia previamente definida y justificada, por lo tanto, se debe contar con un Plan Maestro de Validación donde se defina claramente los elementos clave del programa de calificación y validación.

El establecimiento fabricante debe identificar los parámetros de calibración, calificación y validación requeridos para demostrar que las operaciones particulares del proceso se encuentran controladas.

Se deben establecer protocolos e informes de calificaciones de equipos, sistemas de apoyo crítico, validaciones de limpieza, validaciones de proceso, validaciones o verificaciones de técnicas analíticas, en los cuales se evalúe cada etapa de la calificación y validación contemplando la calificación de instalación, operación y desempeño, con sus respectivos soportes, resumiendo los resultados encontrados y las conclusiones de los mismos.

Deben establecerse procesos y procedimientos con base en los resultados de la validación realizada.

La calificación de equipos y validación de procesos y los documentos que los soportan deben estar disponibles, incluidos los certificados de calibración de los instrumentos utilizados en estas.

Cualquier cambio en la infraestructura, equipos, metodologías analíticas o procesos que puedan afectar la calidad de los productos fitoterapéuticos, directa o indirectamente, debe ser evaluado con el fin de determinar su impacto en el estado calificado o validado.

Debe realizarse la validación de limpieza en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para el peor caso seleccionado en cada uno de los equipos que componen la línea de producción.

Las metodologías de análisis para la determinación de componentes activos (preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales-PFM-), marcadores (productos fitoterapéuticos de uso tradicional -PFT-), trazas de estos y de detergentes, deben ser validadas o verificadas de acuerdo con las farmacopeas y textos de referencia oficialmente aceptados. Cuando no se pueda utilizar una metodología selectiva o específica para determinar trazas de componentes activos, marcadores o detergentes, se puede sustentar el

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

empleo de una metodología inespecífica (por ejemplo, Espectrofotometría UV, Conductividad, Carbono orgánico total -TOC-) para la realización de los análisis.

7.1 Reproducibilidad del proceso de producción / Validación de proceso

La reproducibilidad del proceso de producción es clave para asegurar la consistencia de la calidad, eficacia y seguridad entre los lotes de fabricación tanto para la fabricación de los productos fitoterapéuticos de uso tradicional (PFT) como de las preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales (PFM).

7.2 Productos fitoterapéuticos de uso tradicional (PFT). En el caso de los productos fitoterapéuticos de uso tradicional (PFT), en lugar de la validación del proceso, la reproducibilidad de los procesos puede ser sustentada a través de controles de calidad en los puntos críticos de control para cada etapa del proceso de manufactura.

7.3 Preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales (PFM). En el caso de las preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales (PFM) se deberá sustentar la reproducibilidad para cada etapa del proceso mediante la validación de procesos.

La validación de proceso debe contar con protocolos aprobados en donde se definan los parámetros críticos del proceso y atributos críticos de calidad por cada etapa productiva con los respectivos criterios de aceptación. Se deberá definir el tipo de validación (prospectiva o concurrente) y el número de lotes a evaluar, método y plan de muestreo, tratamiento y análisis estadístico, así como los criterios para la verificación periódica del estado validado del proceso.

Para los fabricantes de PFM, el cumplimiento de las validaciones de los procesos de manufactura como requisito para la obtención de la certificación de BPM cuando soliciten por primera vez o por ampliación, deberá desarrollarse de manera escalonada de acuerdo con un enfoque de riesgo sanitario, para lo cual deberán elaborar un protocolo general de validación y cronograma de los productos a validar con fechas de cumplimiento.

Para las renovaciones de BPM, adicionalmente deberán presentar mínimo una validación para un producto por forma farmacéutica con lotes pilotos o industriales cuando sea el caso, así sucesivamente según el número de renovaciones para cubrir de manera escalonada los productos fabricados.

8. INSTALACIONES

Las instalaciones deben estar ubicadas, diseñadas, construidas, equipadas y adaptadas de tal manera que en conjunto estén destinadas a proteger las operaciones de fabricación de los productos fitoterapéuticos, ofreciendo el mínimo riesgo de contaminación y confusión de materiales y productos, de igual manera deben facilitar las operaciones de conservación y sanitización. La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no deben influir negativamente ya sea directa o indirectamente, en los productos durante su fabricación y almacenamiento; o en el funcionamiento apropiado de los equipos.

Es aceptable el trabajo por campaña por la naturaleza de los productos fitoterapéuticos y procesos, para lo cual se tomarán las precauciones para evitar contaminación microbiológica, incluyendo validación de limpieza.

Para evitar la contaminación cruzada y microbiológica, se deben adoptar las siguientes medidas:

- i) Se deberán tener procedimientos de limpieza validados.
- ii) Se deben tomar las precauciones adecuadas durante el muestreo, pesaje, mezcla, procesamiento de plantas medicinales, envase y acondicionamiento.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

- iii) Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra, estén conectados correctamente, fabricados con materiales que no reaccionen con el producto y que permitan la sanitización.
- iv) Las tuberías usadas para agua purificada y transporte de producto deben estar correctamente identificadas y deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.
- v) Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto con otra materia prima o producto; y evitar el riesgo que puede surgir de la contaminación cruzada accidental por la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones del proceso, como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes provenientes de las ropas o de la piel de los operarios.
- vi) Considerar el establecimiento de áreas segregadas, con diferenciales de presión y dotadas de extractores de aire, en caso de ser necesario.
- vii) Reducir al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado.
- viii) Utilización de vestuario apropiado en las áreas donde se procesan los productos para evitar riesgo de contaminación.
- ix) Empleo de procedimientos de limpieza y de descontaminación de eficacia conocida para áreas y equipos.
- x) Verificar periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada y microbiológica. Dicha verificación se debe hacer de conformidad con procedimientos de operación.
- xi) Las áreas donde se procesan productos fitoterapéuticos deben ser sometidas periódicamente a operaciones de monitoreo microbiológico.

8.1 Áreas accesorias. Las áreas destinadas al descanso y refrigerio deben estar separadas y ser independientes de las demás. Las instalaciones destinadas para guardar la ropa y el cambio de esta, como también las de limpieza y arreglo personal, deben ser fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios. Los baños no deben comunicarse directamente con las áreas de producción y de almacenamiento. Podrá organizarse un departamento o sección dedicado exclusivamente al mantenimiento de equipos y maquinarias, contando con un taller dentro de un área físicamente delimitada y estratégicamente ubicada. En caso contrario, deberá tenerse el contrato respectivo con quien preste el servicio. En caso de que las herramientas y repuestos se guarden en el área de producción, debe hacerse en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente para tal efecto.

8.2 Áreas de almacenamiento. Las áreas de almacenamiento deben estar bien identificadas y los materiales almacenados de tal manera que se evite cualquier riesgo de contaminación cruzada y permita la rotación de las existencias. En particular, deben estar limpias y secas y mantenidas a límites de temperatura aceptable. En los casos en que se requieran condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad o protección de la luz, por ejemplo), éstas deben establecerse, controlarse, vigilarse y registrarse.

Cualquier derrame accidental debe limpiarse inmediatamente evitando el riesgo de contaminación cruzada y debe informarse cualquier anomalía que se presente.

Las áreas de almacenamiento deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías, es decir, materiales de partida y de envasado, materiales intermedios y a granel, productos terminados, en cuarentena, autorizados para liberación, devueltos, o retirados del mercado y muestras de retención. La configuración de las áreas de almacenamiento depende del tipo de materiales almacenados:

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

- i) En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones ambientales (lugar cubierto y provisto de estibas) y deben diseñarse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse.
- ii) El material vegetal debe almacenarse separado del suelo, convenientemente espaciado para permitir la limpieza y la inspección y debe mantenerse en un área seca protegida de la humedad. Cuando los materiales se almacenen a granel, para reducir el riesgo de formación de moho o fermentación, se recomienda almacenarlos en espacios aireados que utilicen ventilación natural o mecánica. Estas áreas también deben ser equipadas de tal manera que se proteja el material contra la entrada de insectos o animales, especialmente roedores y microorganismos. Para conservar el material almacenado y reducir el riesgo de ataques de plagas, la duración del almacenamiento de cualquier material sin envasar debe ser mínima y deben procesarse siguiendo el principio de "primero en entrar, primero en salir" (FIFO).
- iii) Las áreas de cuarentena deben estar separadas, claramente marcadas y el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado. En caso de existir un sistema destinado a sustituir el área de cuarentena debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.
- iv) Usualmente debe existir un área independiente para el muestreo de las materias primas, no obstante, se podrá realizar esta actividad en el área de dispensación.
- v) El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado, o devueltos debe efectuarse en área separada y con acceso restringido.
- vi) Las muestras de retención de materias primas y productos terminados deben almacenarse en un área independiente con acceso restringido al personal de calidad. Esta área debe tener monitoreo de condiciones ambientales (humedad relativa y temperatura).

8.3 Área de producción. Se deben utilizar áreas limpias y se debe contar con requisitos específicos que eviten la contaminación microbiana de equipos, aire, superficies, personal, sistemas de apoyo crítico (p.ej. Sistema de Ventilación HVAC, agua y aire comprimido). Debe evitarse la contaminación y confusión por la presencia de diferentes especies, variedades, partes de la planta o material vegetal y productos, por lo que, no deben llevarse a cabo operaciones con diferentes productos en forma simultánea y dentro de la misma área.

Las áreas productivas tendrán las superficies interiores (paredes, pisos y cielorrasos) con un terminado suave y libres de grietas y aberturas y no desprender partículas, deben ser fáciles de limpiar y, si es necesario, desinfectar.

Las tuberías, artefactos luminosos, puntos de ventilación y otros servicios, deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y no deben permitir la contracorriente. En lo posible se debe tratar de evitar la instalación de canales abiertos, pero si esto es inevitable, ellos deben ser de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección. La desinfección de las áreas se evaluará utilizando recuento de microorganismos del medio ambiente y frotis de superficies, de equipos, paredes y pisos.

Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción y deben tener una ventilación efectiva, calificada, con sistemas de ventilación HVAC (Calefacción, Ventilación y Aire Acondicionado - Heating, Ventilation, and Air Conditioning) que brinde condiciones adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas y al ambiente exterior. Dichas áreas deben ser vigiladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño y deben estar delimitadas de acuerdo con las operaciones unitarias que se realicen.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

8.4 Áreas de secado y molienda. Cuando se efectúe secado y molienda de material vegetal debe realizarse en áreas independientes y separadas de las demás áreas de producción. Esta área debe contar mínimo con recolectores de polvo y extracción de aire que garantice la protección del medio ambiente y el personal que trabaja en estas áreas usará los elementos de seguridad industrial necesarios (por ejemplo, protectores de oídos y máscara con filtro para protegerse del polvo).

8.5 Área de líquidos y semisólidos no estériles. Esta área comprende las secciones propias para la elaboración de extractos, jarabes, elixires, emulsiones, suspensiones, soluciones, ungüentos, cremas y geles. Esta área puede estar compuesta por diferentes secciones que, de acuerdo con el proceso unitario, independientes o delimitadas por zonas: fabricación y envasado.

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

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

El pesaje puede hacer parte del área de almacenamiento, del área de producción o estar independiente, pero debe garantizar una clasificación de limpieza igual a la del área de manufactura Similar condición aplica para el área de muestreo.

8.7 Área de control de calidad. El área de control de calidad debe estar separada de las áreas de producción con excepción del área para control en proceso que puede estar dentro del área de producción y debe estar diseñada de conformidad con los ensayos que se van a efectuar y debe tener una adecuada ventilación y prevenir la formación o acumulación de vapores nocivos. Se debe contar con espacios adecuados para el almacenamiento de muestras, sustancias de referencia (si fuere necesario, con refrigeración), reactivos, solventes y registros, ubicación de equipos, área de procesamiento de muestras, áreas de lavado y las áreas donde se realicen pruebas microbiológicas deben ser independientes de los análisis fisicoquímicos.

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

9. EQUIPOS, UTENSILIOS, SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO, MANTENIMIENTO Y SERVICIOS

Los equipos deben ser seleccionados considerando su diseño, material de construcción y se deben adaptar, ubicar y mantener de conformidad con las operaciones que se realizarán, reduciendo al mínimo el riesgo de cometer errores y permitiendo que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento, con el fin de evitar la contaminación (cruzada, particulada y microbiológica) y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos:

- i) Los equipos deben limpiarse de acuerdo con procedimientos de limpieza validados para prevenir la contaminación cruzada.
- ii) Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se debe contar con balanzas y otros equipos e instrumentos de medición, los cuales deben ser calibrados o calificados conforme a un cronograma definido y deben someterse a servicios de mantenimiento, llevando un registro de estas operaciones e indicando claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento, calificación y calibración periódica.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

- iii) El uso de estos equipos e instrumentos deben registrarse en bitácoras que permitan la trazabilidad de los productos fabricados y/o analizados en estos. Las operaciones de mantenimiento no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos. El mantenimiento debe extenderse al control de los sistemas de apoyo crítico, previniendo accidentes o deterioros de equipos o instalaciones.
- iv) Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos, deben limpiarse de conformidad con los procedimientos normalizados y guardarse limpios y secos identificados de acuerdo a su estado de limpieza.
- v) Las partes de los equipos de producción y otras superficies como mangueras que entran en contacto con el producto no deben ser reactivos, aditivos, ni absorbentes, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.
- vi) Los equipos e instrumentos del laboratorio de control deben ser adecuados a los procedimientos de análisis previstos, calibrados, calificados o verificados antes de su uso según corresponda.
- vii) Los sistemas de apoyo crítico han de responder a las necesidades del fabricante de acuerdo con los procesos que se realizan.
- viii) El aire comprimido de producción debe ser utilizado bajo permanente vigilancia para evitar contaminación con partículas físicas o microbianas o hidrocarburos, más allá de los niveles aceptados, si es del caso.
- ix) Todas las tuberías y otros artefactos de servicios deben marcarse debidamente e identificar el sentido del flujo y, cuando se trata de gases y líquidos, debe prestarse especial atención a que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.
- x) Deben seleccionarse instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación.
- xi) Siempre que sea posible, los equipos defectuosos deben ser eliminados o retirados de las áreas de producción y de control de la calidad, o al menos identificados claramente como tales.
- xii) Deben adoptarse medidas que señalen la existencia de fallas en los equipos y servicios de apoyo (por ejemplo, la provisión de agua y gas para los equipos).
- xiii) Los recipientes y envases deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio, partículas metálicas y polvo. Si el proceso de limpieza se hace con aire, debe incluir la aspiración.

10. MATERIALES

Los materiales incluyen desde material de partida, sustancias auxiliares, reactivos y material de envase, empaque y rotulado. Los materiales deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución:

10.1 Materias primas

Deben adquirirse solamente de los proveedores que están debidamente calificados por el establecimiento fabricante y siempre que sea posible, directamente del productor.

En cada recepción técnica de materiales se deben revisar los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados, se debe verificar su integridad y que haya concordancia entre lo solicitado y lo recibido se debe dejar registro de la recepción técnica y la recepción documental o administrativa con que llegan los materiales.

Los contenedores deben limpiarse si fuere necesario y deben incluirse los datos correspondientes en las etiquetas. Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto debe registrarse y comunicarse al departamento de compras y al departamento de control de calidad para su debida investigación.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

En la recepción técnica de materiales cada lote debe considerarse independientemente para el muestreo, ensayo y aprobación. Se deben identificar los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras.

El peso, volumen o unidades de cada material recibido o despachado debe ser controlado y esta operación debe registrarse. Los materiales despachados conforme a la orden de producción para cada lote del producto final deben mantenerse juntos y deben ser etiquetados como tales, en forma visible.

10.2 Materiales para el envasado

La adquisición, manipulación y control de los materiales primarios y de los materiales de envasado impresos debe efectuarse de la misma manera que en el caso de las materias primas. Deben almacenarse en condiciones seguras, con el fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Para evitar confusión, las etiquetas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados independientes. Los materiales de envasado deben entregarse solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado.

A cada entrada o lote de material impreso y de material primario de envase se le debe asignar un número de lote. Todo material de envasado primario o de material impreso desactualizado u obsoleto debe ser destruido y debe registrarse la disposición final.

Antes de ser utilizados, todos los productos y materiales de envasado deben ser verificados por el área de producción o acondicionamiento, en relación con la cantidad, identidad y conformidad con la respectiva orden de acondicionamiento.

10.3 Productos intermedios y a granel

Los productos intermedios y a granel deben ser mantenidos en condiciones apropiadas que garanticen su conservación y al ser recibidos deben manejarse como si fueran materias primas.

10.4 Productos terminados

Los productos fitoterapéuticos terminados deben mantenerse en cuarentena hasta que se determine que el lote está conforme con las especificaciones para aprobación final, después deben almacenarse en las condiciones establecidas por el fabricante para la distribución. La evaluación del producto terminado debe documentarse para su liberación.

10.5 Materiales rechazados y recuperados

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

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

Para poder recuperar una etapa determinada de la fabricación, se necesita una autorización previa del director técnico, jefe de producción y control de calidad. La recuperación de un lote debe hacerse de conformidad con lo establecido en el procedimiento, una vez que se hayan evaluados los riesgos, inclusive la posibilidad de que la operación afecte el tiempo de conservación del producto. La recuperación del lote debe registrarse.

Continuación de la resolución *“Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección”*

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

Los productos rechazados que deben ser destruidos y los materiales desechados a ser eliminados, de acuerdo con el procedimiento previsto, se identificarán y almacenarán separadamente en un área segura y deben ser eliminados en forma segura e higiénica. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables deben almacenarse en contenedores de adecuado diseño, separados y cerrados, de conformidad con la legislación colombiana.

10.6 Reactivos y medios de cultivo

Todos los reactivos y medios de cultivo deben registrarse al recibirse o al prepararse y es necesario verificar su fecha de vencimiento.

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

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

11. DOCUMENTACIÓN

La documentación es una parte esencial del sistema de aseguramiento y garantía de la calidad y por lo tanto está relacionada con todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura. Tiene por objeto definir las especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer, como y cuando hacerlo; asegurar que todas las personas autorizadas posean la información necesaria para decidir acerca de la autorización de la venta de un lote y proporcionar a la auditoría los medios necesarios para investigar y asegurar la disponibilidad de los datos necesarios.

Permite obtener el historial de los lotes producidos cuando sea necesario. El diseño y la utilización de un documento depende del fabricante, se recomienda que finalizada una producción los documentos sean archivados en un registro maestro, lo que será útil en la verificación de la trazabilidad.

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

El contenido de los documentos debe estar libre de expresiones ambiguas: deben expresarse claramente el título, la naturaleza y el propósito. Deben redactarse en forma ordenada y deben ser fáciles de verificar. Las copias de estos deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores originados en el proceso de reproducción.

Los documentos deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, la modificación debe ser firmada y fechada, debe permitir leer la información original que ha sido modificada y se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de versiones atrasadas de documentos modificados. En caso de que sea apropiado, debe expresarse el motivo de la modificación.

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

11.1 Etiquetas

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

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

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

Las etiquetas de las materias primas del área de almacenamiento deben contener la siguiente información, como mínimo: *i)* El nombre con que ha sido designado el producto y cuando fuere aplicable, el código de referencia; *ii)* El(los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el proveedor y si lo(s) hubiere, el (los) número(s) de lote(s) asignado(s) por el fabricante al recibirlo(s); *iii)* Cuando corresponda, la fecha de vencimiento, condiciones de almacenamiento o la fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba. En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma legible.

11.2 Procedimientos y registros

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

Se pueden hacer registros por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, sistemas fotográficos u otros medios confiables. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos o plataformas, sólo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos o modificar los existentes se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe establecerse una clave u otro medio de restringirlo el ingreso de datos importantes debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben ser protegidos mediante un back up de la información. Es especialmente importante que, durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes. Se debe recordar cuando se utilice este sistema que exige la capacitación en su manejo y que al igual que en todos los procesos farmacéuticos, debe existir un procedimiento escrito para dicho manejo.

Deben establecerse:

11.2.1 Procedimientos de operación y registros para la recepción de cada envío de materias primas, de materiales primarios y de envases impresos. Los registros de recepción deben incluir:

- i)* El nombre del material que consta en la nota de envío y en los recipientes;
- ii)* El nombre y/o código dado al material en el lugar de recepción (si es diferente al indicado en el numeral anterior);
- iii)* La fecha de recepción;
- iv)* El nombre del proveedor y de ser posible, el del fabricante;
- v)* El número de lote usado por el fabricante;
- vi)* La cantidad total recibida y el número de recipientes recibidos; *vii)* El número asignado al lote después de su recepción; y
- viii)* Cualquier comentario que sea pertinente (por ejemplo, la condición en que se encuentran los recipientes).

11.2.2 Procedimientos de operación para el etiquetado interno, la cuarentena, el almacenamiento de las materias primas, envases y otros materiales.

11.2.3 Procedimientos de operación para cada instrumento y equipo.

11.2.4 Procedimientos de operación para el muestreo. Deben especificar:

- i)* La(s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras;
- ii)* El método y el plan de muestreo;
- iii)* El equipo a ser empleado;

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

- iv) Precauciones que deben tomarse para evitar la contaminación del material o el deterioro de su calidad;
- v) Las cantidades de las muestras a ser recogidas e instrucciones referentes a alguna subdivisión de la muestra;
- vi) El tipo de recipientes a usarse para las muestras y si son recipientes aptos para el muestreo aséptico o para el muestreo normal; y
- vii) Precauciones especiales que deban tomarse, especialmente en lo referente al muestreo de material estéril y nocivo.

11.2.5 Procedimiento de operación que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes, con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel y terminado se identifique con un número de lote específico que no se repita, esto se aplica también al reprocesado. Los procedimientos de operaciones para la numeración de los lotes que se apliquen a la etapa de procesado y a la etapa respectiva de envasado deben estar relacionados entre sí. La asignación de números a los lotes debe registrarse inmediatamente (por ejemplo, en un libro diario de operaciones). En el registro debe incluirse la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote.

11.2.6 Fórmula maestra para cada producto y tamaño de lote que vaya a ser fabricado. Las fórmulas maestras y los procedimientos de operación en uso deben estar disponibles y debe verificarse la exactitud de los registros. Deben incluir: *i)* Nombre del producto y código de referencia del producto; *ii)* Descripción de la forma farmacéutica, dosis y contenido del recurso natural utilizado, tamaño de lote; *iii)* Especificar si se trata del extracto, planta molida o parte de la misma y tamaño del lote; *iv)* Lista de todas las materias primas y cantidades de cada una; *v)* Las especificaciones del producto final, con los límites de aceptación y las de los productos intermedios cuando sea aplicable; *vi)* Descripción de los procesos y ubicación de los principales equipos a ser utilizados; *vii)* El método o referencia de los métodos utilizados en las actividades de preparación crítica de los equipos, previas a la fabricación, por ejemplo, limpieza, acondicionamiento, calibración, esterilización, etc.; *viii)* Descripción detallada, paso a paso, de las instrucciones del proceso; *ix)* Las instrucciones para los controles en proceso, con sus respectivos límites; y *x)* Cuando sea necesario, los requisitos para almacenamiento del producto, incluyendo el envase, etiquetas y las condiciones especiales de almacenamiento, así como, las precauciones especiales que deben observarse.

Los registros para cada lote fabricado, basados en la fórmula maestra, deben incluir: *i)* Verificación de equipos y lugar de trabajo previo al inicio del proceso; *ii)* El nombre del producto y el número del lote que se está fabricando; *iii)* Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes y de la terminación de la producción; *iv)* El número de lote; *v)* Fecha y nombre de la persona responsable de cada etapa de producción y las iniciales del (los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y, cuando corresponda, de la(s) persona(s) que verificó (verificaron) cada una de estas operaciones (por ejemplo, control de peso); *vi)* Número de análisis de control y las cantidades de cada uno de las materias primas que se hayan pesado (incluyendo el número de lote y la cantidad de cualquier material recuperado o reprocesado que se haya agregado); *vii)* Cualquier operación o hecho relacionado con el procesado y los equipos utilizados; *viii)* Los controles efectuados durante el procesado y los resultados obtenidos; *ix)* La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado; y *x)* Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra.

11.2.7 Instrucciones de envasado y registros. Se debe contar con instrucciones de envasado autorizadas para cada producto y tamaño del envase. Deben incluir o hacer referencia a: *i)* Nombre del producto; *ii)* Una descripción de su forma farmacéutica, concentración del producto, cuando sea el caso y vía de administración, cuando corresponda; *iii)* El tamaño del envase, en lo que respecta a su número, peso, o volumen del producto en el recipiente final; *iv)* Una lista completa de todos los materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño estándar, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código de referencia para cada material de envasado; *v)* Cuando sea apropiado, un ejemplo o testigo de los materiales impresos de envasado correspondientes, con indicación del lugar donde se ha colocado el número de lote y la fecha de vencimiento del producto, así como evidencia de la verificación de estos datos variables; *vi)* Precauciones especiales para cerciorarse de que la línea de

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

producción esté en condiciones adecuadas, antes de comenzar las operaciones; *vii*) Una descripción de la operación de procesado, incluyendo cualquier operación subsidiaria importante y de los equipos a ser usados; y *viii*) Detalles acerca de los controles durante el procesado, con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptación.

11.2.8 Procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Y deben registrarse los análisis efectuados incluyendo, como mínimo, los siguientes datos: *i*) El nombre del material o producto y cuando corresponda, de la forma farmacéutica; *ii*) El número del lote y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor; *iii*) Referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes; *iv*) Los resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos y referencia a las especificaciones (límites); *v*) Las fechas de los análisis; *vi*) Las iniciales registradas de las personas que efectuaron los análisis y que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda; y *vii*) Una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto), la fecha y la firma de la persona designada como responsable.

El resultado de un análisis debe ser trazable a sustancia de referencia siempre que sea posible, así como a personal, equipos, reactivos utilizados en los ensayos.

Los ensayos deben estar respaldados por la hoja de trabajo analítico debe ser firmada por el (los) analista responsable y verificada, aprobada y firmada por el supervisor. Todos los valores obtenidos en cada ensayo deben anotarse inmediatamente en la hoja de trabajo analítico y todos los datos gráficos, obtenidos ya sea por registro del instrumento o trazados a mano, deben ser anexados o trazables a un archivo de registro electrónico o a un documento en que los datos estén disponibles.

Todos los procedimientos analíticos empleados para análisis deben ser adecuados para el uso al que están destinados. Esto se demuestra por validación/verificación/transferencia. La validación también sirve para establecer criterios de aceptación para los ensayos de aptitud del sistema que son empleados para la verificación del procedimiento analítico previo al análisis.

11.2.9 Procedimientos de autorización y rechazo de los materiales y productos, especialmente el procedimiento para la autorización de venta de un producto terminado por la persona autorizada. Deben mantenerse registros de la distribución de cada lote de un producto, con el fin de facilitar el retiro del lote si fuere necesario una investigación retrospectiva.

11.2.10 Procedimientos de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también, cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente: *i*) Comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza, reparaciones y el uso dado a los equipos importantes e indispensables, incluyendo fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones; *ii*) Mantenimiento, limpieza y saneamiento, en los cuales se debe asignar la responsabilidad de realizar la sanitización, describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos, materiales a ser empleados y las instalaciones objeto de la limpieza; *iii*) Cuestiones relativas al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta, e higiene; *iv*) Control del medio ambiente; *v*) Control de animales e insectos.

12. CONTROL DE CALIDAD

El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto.

El personal de control de calidad debe tener la experiencia necesaria en productos fitoterapéuticos para realizar las pruebas de identificación, reconocer la adulteración, el crecimiento o infestaciones por hongos y la falta de uniformidad en el material vegetal.

En el control de la calidad se encuentran involucrados el muestreo, las especificaciones, las pruebas, los procedimientos de organización y la documentación y autorización, garantizando que no se autorice el uso de materiales, ni el despacho de productos para su venta, sin que se haya verificado que su calidad es satisfactoria y cumple con las especificaciones establecidas.

12.1 Muestreo

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

Se deben obtener muestras de materias primas, materiales de envasado, productos intermedios y terminados, valiéndose de métodos aprobados por el departamento de control de la calidad o quien desempeñe sus funciones y en cantidad suficiente para que estas muestras puedan ser sometidas al control de calidad respectivo, así como muestra para contramuestra de materia prima y producto terminado en la cantidad suficiente para a dos nuevos exámenes completos.

Debido a que el material vegetal es agregado de plantas individuales y/o diferentes partes de la misma planta y, por lo tanto, tiene un elemento de heterogeneidad, el muestreo debe realizarse con especial cuidado garantizando muestra suficiente y uniforme y las contramuestras (muestras de retención) deben retenerse por un año por lo menos después de la fecha de vencimiento del correspondiente producto terminado.

Los productos terminados deben mantenerse en su envase final y deben ser almacenados en las condiciones aprobadas.

12.2 Especificaciones

El desarrollo y realización de los métodos de control de calidad para los productos fitoterapéuticos se hará de acuerdo con las especificaciones presentadas para la obtención del registro sanitario.

Deben establecerse especificaciones para las materias primas, material de envase material impreso y productos terminados; además se establecerán especificaciones para los productos intermedios y a granel en caso de que éstos sean adquiridos o comercializados,

Las especificaciones deben incluir ensayos y/o pruebas con sus especificaciones de calidad y límites acorde a una monografía de la farmacopea utilizada como referencia y aceptada en Colombia para productos fitoterapéuticos o una referencia a los procedimientos; ii) Instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una; iii) Datos referentes al proveedor; y iv) Condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse.

Las especificaciones deben ser aprobadas y mantenidas por la unidad de aseguramiento y control de la calidad y se revisarán en forma periódica para actualizarlas de acuerdo con las farmacopeas y textos de referencia oficialmente aceptados, de acuerdo con lo establecido en el Decreto 1156 de 2018 o la norma que lo modifique.

12.3 Pruebas y ensayos

La identidad y calidad del material vegetal, del producto en proceso y del producto fitoterapéutico terminado debe ser evaluado como se describe en el documento "Quality Control Methods for Medicinal Plants Material" de la Organización Mundial de la Salud y sus actualizaciones o farmacopeas oficialmente aceptadas:

12.3.1 Las **materias primas**, antes de su utilización, deben someterse a un estricto control de calidad que elimine las posibles falsificaciones o alteraciones y garantice su identidad. Este proceso comprende: i) Evaluación física: Características organolépticas, Características macroscópicas, Características microscópicas (cuando aplique), Porcentaje de materias extrañas, Pérdida por secado; ii) Evaluación físico-química: Perfil cromatográfico o análisis fitoquímicos, Límite de metales pesados, Pesticidas (materia prima de origen botánico); iii) Evaluaciones microbiológicas, teniendo en cuenta las demás evaluaciones descritas en las farmacopeas oficiales vigentes, siempre que el material vegetal esté incluido en ellas.

12.3.2 **Producto fitoterapéutico en proceso:** Verificación de las propiedades organolépticas, peso o volumen promedio, según la forma farmacéutica y homogeneidad.

12.3.3 **Producto fitoterapéutico terminado:** Verificación de las propiedades organolépticas, peso o volumen promedio, según la forma farmacéutica y homogeneidad;

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

Evaluaciones físico-químicas: Perfil cromatográfico o análisis fitoquímicos; Control microbiológico.

Para el material vegetal y el producto terminado cuyo destino es PFM se debe Identificar y cuantificar los componentes activos, para lo cual se pueden utilizar componentes trazadores.

Los métodos de identificación pueden basarse en:

- Físicos: Identificación macroscópica (organolépticos), e identificaciones y ensayos microscópicos.
- métodos fisicoquímicos: métodos cromatográficos: (TLC, HPLC, HPTLC o cromatografía gas-liquida (GLC), técnicas espectrométricas (ultravioleta-visible) (UV-VIS), infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y/o reacciones químicas entre otros.

Los métodos de prueba de identificación deben ser específicos para el material vegetal, para los productos fitoterapéuticos terminados, idealmente deben ser capaces de diferenciar entre el material vegetal requerido y los posibles sustitutos o adulterantes que puedan presentarse. En el laboratorio de control de la calidad deben estar a disposición las farmacopeas, sustancias de referencia del material vegetal, espectros de referencia, patrones herbarios y otros materiales de referencia del material vegetal que será necesario para efectos de comparación por ejemplo examen visual o macroscópico, para cromatografía y para los demás ensayos.

12.4 Muestras y estándares de referencia

El estándar de referencia para un producto fitoterapéutico puede ser una muestra botánica del material vegetal; una muestra de la preparación a base de material vegetal, por ejemplo, extracto; o una sustancia químicamente definida, por ejemplo, un componente activo conocido, una sustancia marcadora o una impureza conocida.

El patrón de referencia debe ser de una calidad apropiada para su propósito, pudiendo estar disponible en forma de sustancias de referencia oficiales, sustancias de referencia preparadas y validadas por el fabricante, patrones secundarios o de trabajo y como patrón de referencia herbario. Si el producto fitoterapéutico no está descrito en una farmacopea reconocida, debe estar disponible una muestra de herbario de la planta medicinal o parte de ella.

Todos los estándares de referencia deben almacenarse en condiciones adecuadas para evitar la degradación y en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada para el efecto. Deberá determinarse e indicarse su fecha de caducidad y/o revalidación.

12.5 Estudios de estabilidad

El establecimiento fabricante debe garantizar la estabilidad de los productos que son comercializados, y con base en dichos estudios de estabilidad debe establecer el tiempo de vida útil, soportada en los estudios de estabilidad para zona climática definida para Colombia, así como establecer programa de estabilidad, donde se evalúen los cambios realizados por cambios de material de envase, cambios en proveedores de materias primas, cambios en los procesos de fabricación, adicionalmente se debe contar con un programa de monitoreo continuo de la estabilidad en el mercado.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

ANEXO No.2

MANUAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS ESTÉRILES

NOTAS:

1. En los términos del Decreto 1156 de 2018, no se permite la fabricación de productos fitoterapéuticos en formas farmacéuticas inyectables.
2. Para los productos fitoterapéuticos estériles independientemente del método que sea empleado para su esterilización se debe garantizar la conservación de la actividad terapéutica.
3. Los métodos que se enuncian a continuación no limitan el empleo de algún método que garantice la esterilidad.
4. El método de esterilización seleccionado dependerá de la formulación del producto, su sistema de envase, cierre, estabilidad del principio activo, entre otros aspectos inherentes al producto fitoterapéutico, siempre y cuando se demuestre la eficacia del proceso de esterilización a través de la validación del método seleccionado.

CONTENIDO

1. CONSIDERACIONES GENERALES
2. CONTROL DE CALIDAD
3. SANITIZACIÓN
4. MANUFACTURA DE PRODUCTOR FITOTERAPÉUTICOS ESTÉRILES
5. CLASIFICACIÓN DE ÁREAS LIMPIAS Y DISPOSITIVOS INDEPENDIENTES DE TRATAMIENTO DE AIRE.
6. PREPARACIÓN ASEPTICA
7. ESTERILIZACION
8. PROCESAMIENTO ASEPTICO Y ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN
9. TECNOLOGÍA DE AISLADORES
10. TECNOLOGÍA DE SOPLADO/LLENADO/SELLADO
11. PERSONAL
12. INSTALACIONES
13. EQUIPOS
14. ACABADO DE PRODUCTOS ESTÉRILES. Prueba de hermeticidad

1. CONSIDERACIONES GENERALES

1.1. La producción de productos fitoterapéuticos estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, la entrada a estas debe ser a través de esclusas para el personal y/o equipos y materiales. Las áreas limpias deben ser mantenidas con un apropiado estándar de limpieza y con un suministro de aire que pasa a través de filtros de la eficiencia que garanticen las condiciones de acuerdo al diseño de las áreas y al proceso de fabricación.

1.2. Las operaciones de preparación de los componentes (tales como recipientes y cierres), formulación de producto, llenado y esterilización, deben ser realizadas en áreas separadas dentro del área limpia. Estas áreas son clasificadas en cuatro grados (ver sección 4).

1.3. Las operaciones de manufactura están divididas en dos categorías:

- Primera, aquellas en las cuales el producto es esterilizado terminalmente; y
- Segunda, aquellas que son realizadas asépticamente en algunas o todas sus etapas.

2. CONTROL DE CALIDAD

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

2.2. Las muestras tomadas para la prueba de esterilidad deben ser representativas de la totalidad del lote, en particular, se deben incluir muestras tomadas de partes del lote donde haya más riesgo de contaminación, por ejemplo:

Continuación de la resolución *“Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección”*

- Para productos que han sido llenados de manera aséptica, las muestras deben incluir envases llenados al principio, mitad y al final del lote y después de cualquier interrupción significativa del proceso de llenado.

- Para productos que han sido esterilizados por calor (húmedo, en su envase final, se debe considerar tomar muestras de aquellas partes de la carga que potencialmente sean las más frías.

2.3. La esterilidad del producto terminado se garantiza por validación del ciclo de esterilización en el caso de productos de esterilización terminal y por pruebas de “simulación con medio de cultivo” o “llenado con medios de cultivo”, llevadas a cabo para los productos procesados asépticamente.

2.4. Los registros del lote, especialmente los que requieran procesamiento aséptico, se examinarán junto con los registros de monitoreo ambiental microbiológico y los resultados de las pruebas de esterilidad.

2.5. La prueba de esterilidad debe realizarse empleando un método oficial de acuerdo con las farmacopeas oficiales en Colombia, los cuales deben ser verificados para cada producto. Los métodos alternativos a los expuestos en las farmacopeas pueden ser utilizados si estos están validados, justificados y autorizados. Cuando una muestra no pasa la prueba, la causa de la falla debe ser investigada y se deben llevar a cabo las acciones necesarias.

2.6. En los casos en los que la liberación paramétrica ha sido autorizada por la autoridad nacional competente en lugar de las pruebas de esterilidad, se debe prestar especial atención a la validación y al monitoreo del proceso completo de fabricación.

2.7. Para los productos fitoterapéuticos estériles el agua que se emplea en el proceso de fabricación debe ser como mínimo agua grado purificada.

2.8. Se puede considerar el uso de métodos microbiológicos rápidos para reemplazar los métodos microbiológicos tradicionales y para obtener resultados microbiológicos en menor tiempo, por ejemplo, de agua, medio ambiente o biocarga, si dichos métodos son validados apropiadamente y si se han realizado evaluaciones comparativas de los métodos rápidos propuestos con respecto a los métodos de las farmacopeas oficiales en Colombia.

3. SANITIZACIÓN

3.1. La sanitización de las áreas limpias es particularmente importante. Estas deben ser limpiadas frecuentemente, de acuerdo con el programa escrito aprobado. Donde sean usados desinfectantes, se deben emplear más de un tipo de ellos. Se debe monitorear regularmente para detectar contaminación o la presencia de microorganismos contra los cuales los procesos de limpieza no son efectivos. Se debe realizar una validación de limpieza apropiada para asegurar que los residuos de los detergentes y componentes son removidos durante el proceso de limpieza.

3.2. Las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes se deben almacenar en recipientes previamente limpios y sólo deben mantenerse almacenados por cortos periodos de tiempo, a menos que sean esterilizados. Los desinfectantes y detergentes usados en áreas grado A o B deben ser esterilizados antes de su uso.

3.3. Un programa de desinfección debe incluir agentes esporicidas ya que muchos desinfectantes comunes son inefectivos contra esporas. La efectividad de los procedimientos de limpieza y desinfección debe ser demostrada.

3.4. La aplicación de los sanitizantes por aspersion en las áreas limpias puede ser útil para la reducción de contaminación microbiana en puntos de difícil acceso.

4. MANUFACTURA DE PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS ESTÉRILES

4.1. Las áreas limpias para la manufactura de productos estériles son clasificadas de acuerdo a las características requeridas del ambiente. Cada operación de manufactura requiere un nivel apropiado de limpieza ambiental en estado operacional para minimizar el riesgo de contaminación particulada o microbiológica del producto o material manipulado.

4.2. La Información detallada sobre los métodos para la determinación de la limpieza microbiológica y de partículas del aire, superficies, etc., no es dada en estas guías.

La guía ISO 14644 debe ser utilizada para la clasificación de la limpieza de acuerdo a la concentración de partículas en el aire (determinación del número lugares de muestreo, el

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

cálculo del volumen de muestra y la evaluación de clasificación de los datos obtenidos). La Tabla 1 también se debe utilizar para definir los niveles a ser usados como base para monitorear las áreas limpias por partículas en el aire.

4.3. Para la fabricación de productos fitoterapéuticos estériles, se distinguen cuatro grados de áreas limpias de la siguiente manera:

- **Grado A:** Es la zona para operaciones de alto riesgo, por ejemplo, llenado aséptico y realización de conexiones asépticas. Normalmente, tales condiciones se logran mediante el uso de una estación de trabajo de flujo de aire unidireccional. Los sistemas de flujo de aire unidireccional deben proporcionar una velocidad de aire homogénea de 0,36-0,54 m/s (como valor de referencia) a una posición definida de la prueba de 15-30 cm por debajo del filtro terminal o distribuidor del sistema de aire. La velocidad al nivel de trabajo no debe ser inferior a 0,36 m/s. La uniformidad y la eficacia del flujo de aire unidireccional deben ser demostradas mediante la realización de pruebas visuales o patrones de flujo de aire.

- **Grado B:** Es el ambiente que rodea la zona grado A en preparaciones y llenando aséptico.

- **Grados C y D:** Son áreas limpias para la realización de las etapas menos críticas en la fabricación de productos fitoterapéuticos estériles o la realización de actividades durante las cuales el producto no está expuesto directamente (por ejemplo, conexiones asépticas con conectores asépticos en un sistema cerrado).

Se puede utilizar un flujo unidireccional y velocidades más bajas de aire en aisladores cerrados y cabina con guantes.

4.4. Con el fin de alcanzar los grados de aire B, C y D el número de cambios de aire, debe ser apropiado para el tamaño del área, el equipo y personal presentes en ella.

4.5. Los filtros de partículas de aire de alta eficiencia (HEPA), deben ser sometidos a una prueba de fugas del filtro instalado de acuerdo con la norma ISO 14644 a un intervalo recomendado de cada 6 meses, sin exceder de 12 meses.

5. CLASIFICACIÓN DE ÁREAS LIMPIAS Y DISPOSITIVOS INDEPENDIENTES DE TRATAMIENTO DE AIRE

5.1 Las áreas limpias y los dispositivos independientes de tratamiento (equipo independiente para el tratamiento y distribución de aire limpio que alcanza las condiciones ambientales definidas) de aire deben ser clasificados de conformidad con la guía ISO 14644.

5.1.1 La clasificación debe diferenciarse claramente de los procesos operativos de monitoreo ambiental. La concentración máxima permitida de partículas en el aire para cada grado se da en la Tabla 1.

Tabla 1. Concentraciones máximas de partículas en el aire

Número máximo de partículas permitidas por m ³					
Grado	En reposo ^a			En operación ^b	
	0.5 μ m	5.0 μ m	Microorganismos viables	0.5 μ m	5.0 μ m
A	3520	20	<1	3520	20
B	3520	29	5	352000	2900
C	352000	2900	100	3520000	29000
D	3520000	29000	500	No definido	No definido

Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2011.

^a El estado "en reposo" es la condición donde la instalación está completa con el equipo instalado y operando acorde a las condiciones establecidas por el laboratorio y el proveedor, pero sin personal presente.

^b El estado "en operación" es la condición en donde la instalación funciona en modo operativo definido y con el número de personal especificado presente. Las áreas y los sistemas de control ambiental asociados deben ser diseñados para alcanzar tanto las condiciones "en reposo" como "en operación"

5.1.2 Se deben usar los contadores portátiles de partículas con tubo de tramo corto de muestreo para los propósitos de clasificación para evitar la pérdida de partículas = 5,0 micras. Los muestreadores isocinéticos se deben utilizar en los sistemas de flujo de aire unidireccionales.

5.1.3 La ISO 14644 proporciona información acerca de las pruebas para demostrar el cumplimiento continuo con la clasificación de limpieza asignado.

5.1.4 Monitoreo de áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

5.1.5 Las áreas limpias y los dispositivos independientes de tratamiento de aire deben ser monitoreados rutinariamente durante la operación y las locaciones de monitoreo deben estar basadas en el estudio formal de análisis de riesgo y en los resultados obtenidos durante la clasificación de áreas y/o dispositivos.

5.1.6 Para las áreas grado A, el monitoreo de partículas se debe llevar a cabo para la duración completa de los procesos críticos, En tales casos el monitoreo se realiza durante las operaciones de puesta en marcha de los equipos antes de la exposición al riesgo. También se debe realizar el monitoreo durante las operaciones simuladas. El área grado A debe ser monitoreada en una frecuencia y tamaño de muestra tal que todas las intervenciones, eventos trascendentales y cualquier deterioro del sistema sea registrado y las alarmas se activen si los límites de alerta son excedidos.

5.1.7 Se recomienda que sea usado un sistema similar para las áreas Grado B, sin embargo, la frecuencia de muestreo puede ser disminuida.

5.1.8 Los sistemas de monitoreo de partículas en el aire pueden consistir en contadores de partículas independientes; una red de puntos de muestreo de acceso secuencial conectados por un colector a un único contador de partículas; o múltiples contadores de partículas pequeños ubicados cerca de los puntos de monitoreo y conectados al sistema de captura de datos. Las combinaciones de los sistemas pueden también ser usados. El sistema seleccionado debe ser apropiado para el tamaño de partícula considerado.

Cuando son usados los sistemas de muestreo remoto, la longitud del tubo y los radios de inclinación en el tubo deben ser considerados en el contexto de la pérdida de partículas en el tubo. La selección del sistema de monitoreo debe ser tomada en cuenta de cualquier riesgo presentado por los materiales usados en la operación de manufactura.

5.1.9 El monitoreo de las áreas Grados C y D en operación debe ser realizado de acuerdo con los principios de administración del riesgo. Los requerimientos y los límites de alerta/acción dependerán de la naturaleza de las operaciones realizadas, pero el "periodo de limpieza (tiempo de recuperación)" recomendado debe ser alcanzado.

5.1.10 Ejemplos de operaciones realizadas en varios grados son dados en la Tabla 2.

Tabla 2. Ejemplos de las operaciones realizadas en varios grados

Grado	Ejemplos de operaciones para productos esterilizados terminalmente
A	Llenado de productos cuando haya riesgo inusual
C	Preparación de soluciones cuando haya riesgo inusual
D	Preparación de soluciones y componentes para subsecuente llenado
Grado	Ejemplos de operaciones para preparaciones asépticas
A	Preparación y llenado aséptico
C	Preparación de soluciones a ser filtradas
D	Manipulación de componentes después de su lavado

Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2011.

5.1.11 La limpieza microbiológica de las áreas Grados A a D en operación debe ser monitoreada. Cuando se realicen operaciones asépticas, el monitoreo debe ser frecuente, usando métodos tales como por ejemplo sedimentación, muestreo volumétrico de aire y muestreo de superficies (por ejemplo, isopos y placas de contacto). Los métodos de muestreo usados en la operación no deben interferir con el área de protección. Los resultados del monitoreo deben ser considerados cuando se revisa la documentación del lote para la liberación del producto terminado. Las superficies y el personal deben ser monitoreados después de las operaciones críticas. Adicionalmente el monitoreo microbiológico es también requerido en operaciones fuera de la producción, por ejemplo, después de la validación de los sistemas de limpieza y sanitización.

5.1.12 Los niveles de detección de la contaminación microbiana deben ser establecidos con el propósito de definir los límites de alerta y de acción y el monitoreo de las tendencias de la limpieza del ambiente de las instalaciones. Los límites expresados en Unidades Formadoras de Colonia (UFC), para el monitoreo microbiológico de las áreas limpias en operación son dadas en la Tabla 3.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

Tabla 3. Límites recomendados para contaminación microbiológica^a

Grado	Muestreo de aire (UFC/m ³)	Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) (UFC/4 horas) ^b	Placas de contacto (diámetro 55 mm) (UFC/placa)	Guantes (5 dedos) (UFC/guantes)
A	< 1	< 1	< 1	< 1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2011.

UFC: Unidades formadoras de colonia

a: Son límites promedio

b: Las placas de sedimentación deben ser expuestas máximo 4 horas

5.1.13 Se deben establecer los límites de alerta y acción apropiados para los resultados de control de partículas y el control microbiológico. Si se exceden los límites de acción o se identifica una tendencia en los límites de alerta, debe iniciarse una investigación y se deben tomar las acciones correctivas apropiadas, según lo estipulado en los procedimientos de operación.

5.1.14 Los grados de las áreas tal como se especifica en las secciones que le preceden para este objetivo, deben ser seleccionados por el fabricante sobre la base de la naturaleza de los procesos de operación que son realizados y sus validaciones (por ejemplo, medios de llenado aséptico u otros tipos de simulaciones de proceso), se utiliza para establecer los tiempos de espera del proceso y la duración máxima del llenado. La determinación de un entorno del área de proceso adecuado y el plazo debe basarse en la contaminación microbiana (carga biológica) encontrada.

5.1.15 Productos esterilizados terminalmente.

5.1.16 Los componentes y la mayoría de los productos deben estar alistados en al menos un ambiente de Grado D para asegurar una baja biocarga microbiana y el recuento de partículas antes de la filtración y la esterilización. Cuando el producto está en riesgo inusual de contaminación microbiana (por ejemplo, debido a que favorece activamente el crecimiento microbiano, porque debe ser mantenido durante un largo período antes de la esterilización, o porque es necesariamente procesado y principalmente en recipientes o tanques abiertos), la preparación generalmente debe hacerse en un ambiente Grado C.

5.1.17 El llenado de productos para la esterilización terminal por lo general se debe realizar por lo menos en un ambiente Grado C.

5.1.18 Cuando el producto está en riesgo inusual de contaminación por el medio ambiente (por ejemplo, debido a que la operación de llenado es lenta, los contenedores son de cuello grande, o necesariamente expuestos durante más de unos pocos segundos antes del sellado), el llenado se debe hacer en un área Grado A con al menos un entorno Grado C.

5.1.19 La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones generalmente se debe hacer en un ambiente Grado C antes de la esterilización terminal.

6. PREPARACIÓN ASÉPTICA

6.1 Los componentes deben tratarse al menos en un ambiente Grado D. La manipulación de materias primas y componentes estériles, a menos que se sometan a esterilización o filtración a través de un filtro de retención de microorganismos durante el proceso, debe llevarse a cabo en áreas Grado A con un entorno Grado B.

6.2 La preparación de las soluciones que han de ser esterilizadas por filtración durante el proceso debe llevarse a cabo en áreas Grado C (a no ser que se utilice un sistema cerrado, en cuyo caso un entorno Grado D puede ser justificable). Si no es esterilizada por filtración (por lo tanto, una manipulación aséptica) la preparación de materiales y productos debe llevarse a cabo en ambiente Grado A con un entorno Grado B.

6.3 La manipulación y el llenado de los productos fitoterapéuticos preparados asépticamente, así como el manejo de equipo estéril expuesto, deben llevarse a cabo en un ambiente Grado A con un entorno Grado B.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

6.4 La preparación y el llenado de ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones estériles debe llevarse a cabo en un ambiente Grado A con un entorno grado B cuando el producto está expuesto y no es filtrado posteriormente.

6.5 Procesamiento

6.5.1 Se deben tomar las precauciones para reducir al mínimo la contaminación durante todas las etapas del proceso, incluyendo las etapas antes de la esterilización.

6.5.2 La validación del proceso aséptico debe incluir una prueba de simulación de proceso utilizando un medio nutritivo (llenado de medios). La selección del medio nutritivo debe hacerse con base en la forma farmacéutica del producto fitoterapéutico y la no selectividad, la traslucidez, la concentración y la idoneidad para la esterilización del medio nutritivo.

6.5.3 La prueba de simulación de proceso aséptico debe imitar lo más estrechamente posible las etapas de fabricación asépticas de rutina, excepto cuando la actividad puede dar lugar a cualquier tipo de contaminación microbiana potencial.

6.5.4 Los ensayos de simulación de proceso aséptico se deben realizar como parte de la validación mediante la ejecución de tres corridas de simulación consecutivas satisfactorias. Estas pruebas deben repetirse a intervalos definidos y después de cualquier modificación significativa en el sistema de calefacción, ventilación y aire acondicionado (HVAC), equipo o proceso. Las pruebas de simulación de proceso aséptico deben incorporar actividades e intervenciones que suelen ocurrir durante la producción normal, así como la situación del peor caso. Las pruebas de simulación de proceso aséptico deben ser representativas de cada turno y cambio de turno para atender las funciones relacionadas con el tiempo y en funcionamiento. Cuando no se han realizado modificaciones significativas podrán ejecutarse mínimo anualmente la simulación con una corrida.

6.5.5 El número de los recipientes utilizados para los medios de llenado debe ser suficiente para permitir una evaluación válida. Para lotes pequeños el número de recipientes para la prueba de llenado de medios debe ser por lo menos igual al tamaño de lote de producto. El objetivo debe ser el crecimiento cero y se debe aplicar lo siguiente:

- Cuando se llena menos de 5.000 unidades, no se debe detectar unidades contaminadas.

- Al llenar 5000-10000 unidades:

- Una unidad contaminada debe resultar en la investigación, incluyendo la consideración de una repetición del medio de llenado;

- Dos unidades contaminadas se consideran motivo de revalidación después de la investigación;

- Al llenar más de 10000 unidades:

Una unidad contaminada debe resultar en una investigación;

- Dos unidades contaminadas se consideran motivo de revalidación después de la investigación.

6.5.6 Para cualquier tamaño validado, se deben investigar los incidentes intermitentes de contaminación microbiológica que pueden ser indicativo de la contaminación de bajo nivel. La investigación de fallas graves debe incluir el impacto potencial sobre la garantía de esterilidad de los lotes fabricados desde el último llenado de medio exitoso (llenado aséptico).

6.5.7 Se debe tener cuidado para asegurar que cualquier validación no comprometa los procesos.

6.5.8 Las fuentes de agua, equipos de tratamiento de agua y el agua tratada deben ser controlados regularmente fisicoquímica y microbiológicamente y cumplir especificaciones acordes a la calidad de esta.

6.5.9 Las actividades en áreas limpias, especialmente cuando las operaciones asépticas están en curso, deben mantenerse al mínimo y el movimiento de personal debe ser controlado y metódico, a fin de evitar el vertimiento excesivo de partículas y organismos debido a la actividad más vigorosa. En la medida de lo posible, el personal debe ser excluido de las áreas Grado A. La temperatura y la humedad del ambiente no deben ser tan altas debido a la naturaleza de las prendas usadas y para reducir el riesgo de contaminación liberada del personal.

6.5.10 La presencia de los recipientes y materiales susceptibles de generar fibras debe reducirse al mínimo en áreas limpias y evitar por completo cuando el trabajo aséptico está en curso.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

6.5.11 Los componentes, recipientes de productos a granel y equipos deben ser manejados después del proceso de limpieza final, de tal forma que se garantice que no se contaminen de nuevo. La etapa de procesamiento de los componentes, así como los contenedores de productos a granel y equipos, deben estar debidamente identificados.

6.5.12 El intervalo entre el lavado y el secado y la esterilización de los componentes, recipientes de producto a granel y equipos, así como entre la esterilización y el uso, debe ser lo más corto posible y sujetos a un apropiado límite de tiempo, adecuado a las condiciones de almacenamiento validadas.

6.5.13 El tiempo entre el inicio de la preparación de una solución y su esterilización o filtración a través de un filtro de retención de bacterias debe ser tan corto como sea posible y sin demoras evitables. Un tiempo máximo admisible se debe establecer para cada producto teniendo en cuenta su composición y el método prescrito de almacenamiento.

6.5.14 Cualquier gas que se utilice para purgar una solución o recubrir (espacio de cabeza), un producto se debe pasar a través de un filtro esterilizante y la esterilidad debe ser demostrada y monitoreada.

6.5.15 La biocarga debe ser monitoreada antes de la esterilización. Debe haber límites de aceptación debidamente soportados, inmediatamente antes de la esterilización, que estén relacionados con la eficiencia del método a utilizar. El análisis de la biocarga se debe realizar en cada lote tanto para los productos llenados asépticamente como para los productos esterilizados terminalmente. Cuando se fijen parámetros de esterilización de sobremuerte para productos esterilizados terminalmente, la carga biológica puede ser monitoreada solamente a intervalos regulares adecuados. Para los sistemas de liberación paramétrica, el análisis de carga microbiológica se debe realizar en cada lote y se considera como una prueba en proceso.

6.5.16 Los componentes, recipientes de producto a granel, equipos y otros artículos necesarios en el área limpia donde el trabajo aséptico está en curso, deben ser esterilizados y siempre que sea posible pasar al área a través de esterilizadores de doble puerta empotrados en la pared. Otros procedimientos que impidan la introducción de contaminación pueden ser aceptables en algunas circunstancias.

6.5.17 La eficacia de todo procedimiento nuevo debe ser validada y la validación debe verificarse a intervalos regulares o cuando cualquier cambio significativo se produzca en el proceso o en el equipo.

7. ESTERILIZACIÓN

7.1 Cuando sea posible los productos fitoterapéuticos deben ser esterilizados terminalmente por calor (húmedo), en su contenedor final. Donde no sea posible realizar esterilización terminal por calor ya sea por inestabilidad de la formulación o incompatibilidad del tipo de envase (necesaria para la administración del producto, p.ej. frascos gotero de plástico para gotas de ojos), se debe tomar la decisión de usar un método alternativo a la esterilización terminal siguiendo la filtración y/o el proceso aséptico.

7.2 La esterilización se puede realizar por calor húmedo, por irradiación con radiación ionizante (aclarando que la radiación ultravioleta no es normalmente considerada un método de esterilización), por óxido de etileno (u otro gas esterilizante adecuado), o por filtración con el subsecuente llenado aséptico de los envases finales estériles.

Cada método posee ventajas y desventajas. Donde sea posible y práctico la esterilización por calor debe ser el método de elección. En cualquier caso, el método de esterilización debe estar en concordancia a la autorización de comercialización (registro sanitario) y de manufactura.

Para la autorización de uso de las materias primas la contaminación microbiana debe ser evaluada de acuerdo con sus límites definidos de aceptación.

7.3 Todos los procesos de esterilización deben ser validados. Debe prestarse particular atención cuando el método de esterilización adoptado no está de acuerdo a los estándares establecidos en las farmacopeas oficiales en Colombia o los estándares nacionales, o cuando sea usado para preparaciones que no sean simples soluciones acuosas o soluciones oleosas.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

7.4 Antes de que cualquier proceso de esterilización sea adoptado, su idoneidad para el producto y su eficacia en alcanzar las condiciones de esterilización deseadas en todas las partes del tipo de carga a ser procesada deben ser demostradas por mediciones físicas e indicadores biológicos cuando sea apropiado. La validez del proceso debe ser verificada en intervalos programados, por lo menos una vez al año y cuando se haga un cambio significativo en el proceso o en los equipos. Debe mantenerse registro de este proceso y de los resultados.

7.5 Para una efectiva esterilización todos los materiales deben ser sometidos al tratamiento requerido y el proceso debe ser diseñado para garantizar que esta sea alcanzada.

7.6 Los indicadores biológicos deben ser considerados solo como método adicional de monitoreo del proceso de esterilización. Estos deben ser almacenados y usados de acuerdo a las instrucciones del fabricante y su calidad verificada con controles positivos. Si los indicadores biológicos son usados, se deben tomar estrictas precauciones para evitar la transferencia de cualquier contaminación microbiana de ellos.

7.7 Debe haber medios claros para diferenciar los productos que han sido esterilizados de aquellos que no lo están. Cada canasta, bandeja u otro contenedor de transporte debe estar claramente etiquetado con el nombre del material, su número de lote y la indicación de si está o no esterilizado. Los indicadores tales como cinta de autoclave pueden ser usados donde sea apropiado para indicar si un lote o sublote ha pasado o no por el proceso de esterilización, pero estos no dan indicación confiable que el lote o sublote es en verdad estéril.

7.8 Para todos los procesos de esterilización se deben establecer los patrones de carga validados.

7.9 Los registros de esterilización deben estar disponibles por cada ciclo de esterilización. Estos deben ser aprobados como parte del procedimiento de liberación de cada lote.

7.10 ESTERILIZACIÓN TERMINAL

7.10.1 Esterilización por calor

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

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

Luego de la fase de alta temperatura de un ciclo de esterilización térmica, se deben tomar precauciones para evitar que una carga esterilizada se contamine durante el enfriamiento. Cualquier líquido o gas de enfriamiento que toma contacto con el producto debe esterilizarse y su esterilidad debe demostrarse y monitorearse.

7.10.2 Esterilización por calor húmedo

Debe monitorearse durante el proceso la temperatura y la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control y las tablas de registro. Donde sean usados sistemas de monitoreo y control automático para estas aplicaciones, estos deben ser validados para asegurar que los requerimientos críticos del proceso son alcanzados. Las fallas del sistema y del ciclo de esterilización deben ser registrados por el sistema y observados por el operador. Las lecturas del indicador de temperatura independiente deben ser revisadas rutinariamente contra la lectura mostrada en las tablas durante el periodo de esterilización. Para los esterilizadores equipados con un punto de drenaje en la parte inferior, podría ser necesario registrar la temperatura de esta parte durante el periodo de esterilización. Deben existir regulares pruebas de fugas en la cámara cuando la fase de vacío hace parte del ciclo.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

Los elementos a ser esterilizados, excepto los productos en envases herméticamente cerrados deben envolverse en un material que permita la eliminación del aire y la penetración de vapor, pero que impida la recontaminación después de la esterilización. También pueden ser usados las autoclaves especialmente diseñadas con contenedores de acero inoxidable, que permiten la entrada del vapor y la salida del aire. Todas las partes de la carga deben estar en contacto con el agua o el vapor saturado a la temperatura requerida y por el tiempo requerido.

El vapor limpio usado para la esterilización debe cumplir con parámetros de calidad química, microbiológica y análisis físicos del vapor en su fase condensada tales como sobrecalentamiento y gases no condensables y el contenido de aditivos no puede superar un nivel que pueda ser causa de contaminación del producto o del equipo. El vapor usado para la esterilización debe ser analizado regularmente". De acuerdo con la monografía de la farmacopea oficial en Colombia, tomada como referencia.

7.10.3 Esterilización por radiación

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

7.10.3.2 Si la esterilización por radiación ha sido realizada por un contratista externo, el fabricante es responsable de asegurar que los requerimientos exigidos al contratista se cumplan y que el proceso de esterilización sea validado.

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

7.10.3.4 En los procedimientos de validación se debe asegurar que se tengan en cuenta los efectos de las variaciones en la densidad de los paquetes y materiales.

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

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

7.10.4 Esterilización por gases

7.10.4.1 La esterilización por gases y fumigantes debe ser usada solamente en productos terminados cuando no haya otra alternativa disponible.

7.10.4.2 Varios gases y fumigantes pueden ser usados para la esterilización (p. ej. Óxido de etileno y vapor de peróxido de hidrogeno). El óxido de etileno debe ser usado solamente cuando ningún otro método sea posible. Durante el proceso de validación se debe demostrar que el gas no tiene ningún efecto dañino en el producto y que las condiciones y el tiempo permitido para la desgasificación es tal que se reduce cualquier cantidad de gas residual y los productos derivados de su reacción a un límite aceptable para el tipo de producto o material concerniente. Estos límites deben ser incorporados en las especificaciones.

7.10.4.3 El contacto directo entre el gas y los microorganismos es esencial; se deben tomar precauciones para evitar la presencia de microorganismos que se depositan en los materiales tales como formas cristalinas o proteínas deshidratadas. La naturaleza y cantidad del material de envase puede afectar significativamente el proceso.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

7.10.4.4 Antes de ser expuesto al gas, el material debe llevarse a equilibrio con la humedad y temperatura requerida para el proceso. Este requerimiento debe ser balanceado contra la necesidad de minimizar el tiempo de espera antes de la esterilización.

7.10.4.5 Cada ciclo de esterilización debe ser monitoreado con los adecuados indicadores biológicos, usando la cantidad adecuada de piezas distribuida en toda la carga. La información obtenida debe hacer parte del registro de lote.

7.10.4.6 Los indicadores biológicos deben ser almacenados y usados de acuerdo a las instrucciones del fabricante y su desempeño verificado con controles positivos.

7.10.4.7 Por cada ciclo de esterilización, los registros deben cubrir el tiempo del ciclo completo, así como la presión, temperatura y humedad dentro de la cámara durante el proceso y la concentración del gas. La presión y la temperatura deben ser registradas en las respectivas tablas a través del ciclo. La información obtenida debe hacer parte del registro de lote.

7.10.4.8 Después de la esterilización, la carga debe ser almacenada de una manera controlada en condiciones de ventilación que permitan que la concentración de gas residual y que los productos de reacción bajen a los niveles permitidos. Este proceso debe ser validado, independientemente que sea contratado el proceso de esterilización con un tercero.

8. PROCESAMIENTO ASÉPTICO Y ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN

8.1 El objetivo del procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto que ha sido conformado por varios componentes, los cuales han sido esterilizados por alguno de los métodos antes mencionados.

8.2 Las condiciones de operación deben ser tales que se prevenga la contaminación por microorganismos.

8.3 Con el fin de mantener la esterilidad de los componentes y el producto durante el procesamiento aséptico, debe prestarse cuidadosa atención a lo siguiente: ambiente; personal; superficies críticas; esterilización de envases/cierres y procesos de transferencia; periodo máximo de espera de un producto antes de su llenado en su recipiente final; y el filtro esterilizador.

8.4 Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en su contenedor final pueden ser filtrados a través de un filtro de tamaño de poro nominal de 0.22 micras (o menos), o al menos con un filtro con propiedades equivalentes para la retención de microorganismos (cualquier otro tamaño de poro nominal para la filtración esterilizante de soluciones debe estar validado acorde con todos los criterios definidos por las farmacopeas vigentes en Colombia), dentro de un recipiente previamente esterilizado. De los métodos actualmente disponibles la esterilización por calor húmedo es el método de elección.

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

8.6. Las características de desprendimiento de fibras de los filtros deben ser mínimas. Los filtros que contengan asbesto no deben ser usados bajo ninguna circunstancia.

8.7. La integridad del filtro de esterilización debe ser verificada antes de su uso y debe ser confirmada inmediatamente después de su uso por un método apropiado como punto de burbuja, flujo difusivo o prueba de presión sostenida. El tiempo tomado para filtrar una cantidad de volumen conocido de granel y la diferencia de presión a ser usada a través del filtro deben ser determinadas durante la validación y cualquier diferencia significativa de estas durante la manufactura de rutina debe ser registrada e investigada. Los resultados de estas verificaciones deben ser incluidos en el registro de lote. La integridad de los filtros de gases y venteo de aire debe ser confirmada después de su uso. La integridad de otros filtros debe ser confirmada a intervalos apropiados. Debe considerarse incrementar el monitoreo de la integridad de los filtros en procesos que involucren condiciones extremas p. ej. La circulación de aire a altas temperaturas.

8.8. El mismo filtro no debe ser usado por más de un lote de fabricación a menos que tal uso sea validado.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

8.9. Se debe sustentar que el filtro no afecta el producto ni remueve ingredientes, ni agrega sustancias a este.

9. TECNOLOGÍA DE AISLADORES

9.1. El uso de una tecnología de aisladores para minimizar las intervenciones humanas en las áreas de proceso puede resultar en una reducción significativa del riesgo de contaminación microbiana del ambiente de los productos manufacturados de manera aséptica. Existen varios diseños posibles de aisladores y dispositivos de transferencia. El aislador y el ambiente circundante deben ser diseñados de tal manera que posean la calidad de aire requerida. Los aisladores son construidos en varios materiales los cuales son menos propensos a los escapes. Los dispositivos de transferencia pueden variar desde diseños con una puerta a doble puerta, hasta sistemas completamente sellados que incorporan mecanismos de esterilización.

9.2. La transferencia de materiales dentro y fuera de la unidad es una de las más grandes fuentes de contaminación. En general el área dentro del aislador es la zona local para manipulaciones de alto riesgo, aunque es de reconocer que puede que no exista en la zona de trabajo una corriente de aire unidireccional para todos los aisladores y dispositivos de transferencia.

9.3 La clasificación del aire de la zona donde esté ubicado el aislador depende del diseño del aislador y su aplicación. Este debe ser controlado y para procesos asépticos debe ser al menos Grado D.

9.4. Los aisladores pueden ser introducidos solamente después de ser apropiadamente calificados. La calificación debe tener en cuenta todos los factores críticos de la tecnología de aisladores, por ejemplo, la calidad del aire dentro del equipo y fuera de este (área donde está el aislador), la sanitización del aislador, los procesos de transferencia, la integridad del aislador y esterilización in situ cuando aplique.

9.5. El monitoreo debe hacerse rutinariamente y debe incluir pruebas frecuentes de fugas y escapes para el aislador y del sistema de manga/guante.

10. TECNOLOGÍA DE SOPLADO/LLENADO/SELLADO

10.1 Las unidades de soplado/llenado/sellado son máquinas construidas con el propósito, que en una operación continua se formen los envases a partir de gránulos de termopolímero, llenados y luego sellados, todo esto realizado por una máquina automática. El equipo de soplado/llenado/sellado usado para la producción aséptica el cual debe estar dotado con una ducha de aire grado A (microambiente) el cual puede estar instalado en al menos un ambiente grado Cy debe usarse con ropas Grado A o B. El ambiente debe cumplir con los límites de partículas viables y no viables en reposo y con el límite de partículas viables solo cuando se encuentra en operación. El equipo soplado/llenado/sellado usado para la producción de productos que son esterilizados terminalmente debe ser instalado en un ambiente de al menos Grado D.

10.2 Debido a esta tecnología especial, debe prestarse atención particular a los siguientes aspectos:

- el diseño de equipo y su calificación;
- la validación y reproductibilidad de la limpieza in situ y la esterilización in situ;
- el ambiente que circunda al área limpia,
- el entrenamiento y uniformes del operador; y
- Las intervenciones en la zona crítica del equipo incluyendo cualquier ensamblaje aséptico antes del inicio del llenado.

11. PERSONAL

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

11.2 Todos los empleados (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles, incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología. En caso de que sea necesario el ingreso a las áreas de personas extrañas que no hayan recibido dicha capacitación (personal de construcción o mantenimiento contratado), deben ser supervisadas cuidadosamente.

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

11.4 Los procedimientos de lavado y cambio de ropa deben ser seguidos y diseñados para minimizar la contaminación de los uniformes para áreas limpias o el traslado de contaminantes a las áreas limpias. Los uniformes y su calidad deben ser apropiados para el proceso y el grado del área de trabajo. Los uniformes deben ser usados de tal manera que protejan al producto de la contaminación.

11.5 Las ropas usadas en exteriores no deben ser ingresadas en los vestieres que lleven a zonas de Grado B o C. A cada trabajador de área Grado A/B, se le deben proveer ropas estériles, limpias (saneados y esterilizados) en cada sesión de trabajo. Los guantes deben ser regularmente desinfectados durante la operación. Las máscaras y guantes deben ser cambiados por lo menos para cada sesión de trabajo. Los operarios de zonas de Grado A y B deben usar gafas por lo menos sanitizadas.

11.6 No deben usarse relojes, joyas ni cosméticos en las áreas limpias.

11.7 Los uniformes requeridos para cada Grado son los siguientes:

-- Grado D: El cabello y cuando corresponda, la barba y bigote deben cubrirse. Se deben usar ropas de protección y calzado o cubrecalzado apropiados. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente de fuera del área limpia.

-- Grado C: El cabello y cuando corresponda, la barba y bigote deben cubrirse. Se deben usar trajes de una o dos piezas, cerrados en las muñecas y con cuello alto y calzado o cubre calzado apropiados. De la vestimenta empleada no debe desprenderse virtualmente fibra o partícula alguna.

-- Grado A y B: Se debe minimizar la entrada del personal dentro de las áreas grado A. Un cobertor de cabeza debe cubrir totalmente el cabello y cuando corresponda, la barba y el bigote; los bordes inferiores de dicho cobertor deben meterse dentro del cuello del traje, debe ser usado un uniforme de una sola pieza con puños cerrados y de cuello alto; debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor; deben usarse guantes esterilizados de goma o material plástico que no estén cubiertos de polvo, como también calzados esterilizados o desinfectados; las bocamangas de los pantalones deben meterse dentro del calzado y los extremos de las mangas de las ropas deben meterse dentro de los guantes. La vestimenta empleada no debe desprender virtualmente fibra o partícula alguna y ella debe retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.

11.8 La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas limpias debe efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Es conveniente contar con instalaciones separadas para dichas ropas. Si las ropas se deterioran debido a la limpieza o lavado inadecuados, puede aumentar el riesgo de que de ellas se desprendan partículas. Las operaciones de lavado, doblado y esterilización deben efectuarse de conformidad con procedimientos operativos normalizados.

12. INSTALACIONES

12.1. De ser posible, todas las instalaciones deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario a las mismas de personal de supervisión o control de calidad: El diseño de las áreas de grado A y B debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

12.2. Todas las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser suaves, impermeables y sin grietas, para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

partículas o microorganismos y permitir la aplicación constante de sustancias limpiadoras y desinfectantes.

12.3. Para reducir la acumulación de polvo y para facilitar la limpieza, no debe haber lugares que no puedan limpiarse y las instalaciones deben tener un mínimo número de repisas, estantes, anaqueles y equipos. Las puertas deben estar construidas de tal forma que no tengan superficies que no puedan limpiarse; por esta razón son inconvenientes las puertas corredizas. Las puertas abatibles deben abrir hacia el lado de mayor presión y deben cerrar automáticamente. Se permiten excepciones basados en los requerimientos de seguridad, salud, ambiente y salida.

12.4. En caso de existir cielorrasos falsos, estos deben cerrarse herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre.

12.5. Las tuberías y los ductos y otras utilidades deben ser instaladas de tal manera que no creen depresiones, aberturas sin sellar o superficies de difícil limpieza. Debe usarse tuberías, tapas y accesorios de tipo sanitario. Deben ser evitadas las conexiones de rosca en las tuberías.

12.6. Los sumideros y drenajes deben ser evitados en lo posible y excluidos de áreas Grado A y B donde se realicen operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con trampas con cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el contraflujo. Todo canal ubicado sobre el piso debe ser de tipo abierto y de fácil limpieza y estar conectado con drenajes que estén fuera del área, para impedir el ingreso de contaminantes microbianos.

12.7. Las áreas destinadas al cambio de vestimenta deben estar diseñadas como esclusas de aire, usadas para proveer una separación física en las diferentes etapas de dicho cambio, con miras a reducir al mínimo posible la contaminación de las ropas de protección con microbios y partículas, deben limpiarse eficientemente con descargas de aire filtrado. La esclusa donde se realiza la última etapa de colocación del uniforme debe ser del mismo grado del área donde se va a circular y trabajar en condiciones de reposo. A veces es conveniente contar con salas cambiadoras independientes para la entrada y para la salida de las áreas limpias. Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas solamente en la primera etapa del cambio de vestimenta, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos.

No debe haber más de un cambio de grado o de clasificación de aire entre esclusas p. ej. Un pasaje grado D puede llevar a una esclusa grado C, el cual lleva a una esclusa para cambio de ropa Grado B, que lleva a un área limpia Grado B. Las esclusas deben tener espacio suficiente para facilitar el cambio de ropas. Las esclusas para cambio de ropas deben contener espejos para que el personal pueda verificar que la ropa protectora está puesta correctamente.

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

12.9. Un suministro de aire filtrado debe ser usado para mantener una presión positiva y un flujo de aire hacia las áreas de menor grado bajo todas las condiciones operativas; el aire debe difundirse en toda el área efectivamente. Las áreas adyacentes de diferente grado de limpieza deben tener una presión diferencial de 10 a 15 pascales (aproximadamente) y las áreas adyacentes de igual grado de limpieza deben tener mínimo un diferencial de presión de 5 pascales. Se debe prestar atención particular a la protección de las zonas de mayor riesgo, p. ej. El ambiente inmediato en el cual el producto y los componentes limpios se encuentran.

12.10. Debe mostrarse que los patrones de corriente de aire no presenten riesgo de contaminación, así, por ejemplo, se debe tener especial cuidado para asegurar que las corrientes de aire no distribuyan partículas provenientes de personas, máquinas u operaciones que generan partículas, hacia un área de mayor riesgo para los productos.

12.11. Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro de aire. Entre una y otra área donde la diferencia de presión de aire es importante, debe instalarse un indicador de presión y las diferencias deben registrarse regularmente y su falla alertada.

12.12. Debe ser restringido el acceso innecesario a las áreas de llenado, como por ejemplo en las zonas de llenado de grado A, donde podrían colocarse barreras para el efecto.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

13. EQUIPOS

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

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

13.3. Siempre que sea posible, el montaje de los equipos y el mantenimiento de los mismos deben ser tales que las operaciones, mantenimiento y reparaciones, puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Los equipos que necesitan ser desmantelados para su mantenimiento deben ser nuevamente esterilizados después del reensamblaje, si esto es viable.

13.4. Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área estéril, deben emplearse instrumentos y herramientas estériles y el área debe ser esterilizada y desinfectada, cuando sea apropiado, antes de volver a iniciar el procesamiento, en caso de que no se hayan mantenido los patrones de esterilización y/o asepsia durante el trabajo de mantenimiento.

13.5. Todos los equipos, tales como esterilizadores, sistemas de manejo y filtración de aire, filtro de gases y de venteo de aire y sistema de tratamiento, generación, almacenamiento y distribución de agua, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento y validación; debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

13.6. Las plantas de tratamiento y distribución de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se aseguran una fuente confiable de agua con la calidad apropiada. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para la cual fueron diseñadas. Se debe considerar incluir un programa de análisis en los procesos del mantenimiento del sistema de agua.

14. ACABADO DE PRODUCTOS ESTÉRILES. (Prueba de hermeticidad)

14.1 Los envases deben ser cerrados con métodos apropiados y validados. Los envases cerrados por fusión, deben ser sujetos a pruebas de integridad al 100%. Las muestras de otros tipos de envase deben ser revisadas en cuanto a integridad de acuerdo a los procedimientos apropiados.

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

14.3 Los envases llenos de productos fitoterapéuticos deben inspeccionarse individualmente para determinar contaminación extraña (partículas) u otros defectos siempre y cuando el sistema de envase-cierre lo permita. Si la inspección es visual, debe efectuarse bajo condiciones adecuadas y controladas de iluminación. Los inspectores deben someterse a controles de visión periódicos, con el uso de anteojos o lentes de corrección puestos si los usan normalmente y durante las inspecciones deben tener descansos frecuentes. Si se utilizan otros métodos de inspección, estos deben validarse y el desempeño del equipo debe ser verificado a intervalos regulares. Los resultados deben ser registrados.

REFERENCIAS

1. Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos estériles, Anexo 6. En: Comité de Expertos en la Preparación de Productos Farmacéuticos de la OMS. Cuadragésimo quinto reporte, Organización Mundial de la Salud, 2011 (OMS Serie de Reportes Técnicos, No. 961).

2. ISO 14644-1 Habitaciones limpias y ambientes controlados asociados. Parte 1: clasificación de las partículas transportadas por vía aérea. Geneva, Organización Internacional de Estandarización.

3. ISO 14644-3. Habitaciones limpias y ambientes controlados asociados. Parte 3: métodos de Geneva, organización internacional de estandarización.

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

4. ISO 1822-4. Filtros de aire de alta eficiencia (HEPA y ULPA). Determinación de fugas de elementos filtrados (método de escaneado).
5. ISO 14644-4. Habitaciones limpias y ambientes controlados asociados. Parte 4: Diseño construcción y levantamiento. Geneva, organización internacional de estandarización.
6. ISO 14644-2. Habitaciones limpias y ambientes controlados asociados. Parte 2: Monitoreo por cumplimiento continuo con ISO 14644-1. Geneva, organización internacional de estandarización.
7. ISO 14644-5. Habitaciones limpias y ambientes controlados asociados. Parte 5: Operaciones en áreas limpias. Geneva, organización internacional de estandarización.
8. Buenas Prácticas de Manufactura para productos farmacéuticos: aguas para uso farmacéutico. En: Comité de Expertos en la Preparación de Productos Farmacéuticos de la OMS. Trigésimo Noveno reporte de Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2005 (OMS Serie de Reportes Técnicos, número 929). Anexo 3; Garantía de calidad de farmacéuticas. Un compendio de guías y materiales relacionados. Volumen 2. Segunda revisión. Buenas prácticas de manufactura e inspección. Geneva, Organización Mundial de la Salud, 2007.
9. Resolución 3131 de 1998. [Ministerio de la Protección Social, Colombia]
10. Resolución 5107 de 2005. [Ministerio de la Protección Social, Colombia]
11. Resolución 1160 de 2016. [Ministerio de la Protección Social, Colombia]
12. WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines. Medicines, Herbal-standards. 2. Plants, Medicinal.3 Quality. 4. Drug industry-standards- 5. Guidelines | World Health Organization. 2007

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

ANEXO No. 3

GUÍA DE VERIFICACIÓN BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS

Fecha:
Razón social del establecimiento:
Establecimiento nuevo: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Fecha de última visita:
Concepto:
PARTICIPANTES EN LA INSPECCION
Funcionarios:
Personal de la Empresa:
Tipo de Inspección: Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/> Verificación <input type="checkbox"/>
GENERALIDADES DEL ESTABLECIMIENTO
Dirección:
Ciudad:
Departamento:
Teléfono:
Fax:
Dirección electrónica:
Nit:
Matrícula:
Representante Legal:
Dirección Comercial y teléfono del Representante Legal:
Director Técnico:
C.C.
Título:
Registro Profesional No.
Expedido por:
Fecha:
Jornada Laboral:
Certificado de Existencia y Representación Legal del establecimiento, vigente (Anexar original o copia)
Anexar listado de los registros sanitarios vigentes de todos sus productos

CLASIFICACION DE LA ACTIVIDAD DEL ESTABLECIMIENTO

(Este numeral es informativo)

Adquisición de materia prima	Sí	No
¿Compra local?		
¿Es importada?		
¿Procesa la materia prima?		
¿Exigen certificado de análisis del fabricante?		

Es importador de:	Sí	No
¿Producto Terminado?		
¿Producto Semielaborado?		
¿Producto a granel		
¿Exigen certificado de análisis del fabricante?		
¿Se encuentran disponibles los certificados de análisis?		

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

CLASIFICACION DEL ESTABLECIMIENTO

(Este numeral es informativo)

	Sí	No
Laboratorio fabricante de preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales -PFM		
Laboratorio fabricante de productos fitoterapéuticos de uso tradicional -PFT		
¿Envasan, empaacan, codifican y realizan control de calidad de productos a terceros?		
¿Cuáles productos?		
¿De qué empresa(s)?		
¿Contrata la fabricación, envase, empaque, codificado y control de calidad de sus productos con terceros?		
¿Con que empresa(s)?		
¿Qué áreas de producción tiene aprobadas?		
¿Qué formas farmacéuticas fabrica, envasa, empaque o codifica?		

CRITERIOS DE CALIFICACION

SI – Cumple

NO- No cumple

N.A.- No aplica

Crítico	El incumplimiento de este numeral tiene alto impacto en la calidad del producto fitoterapéutico y puede poner en peligro la salud de los consumidores del mismo.
Mayor	El incumplimiento de ese numeral tiene impacto medio en la calidad del producto fitoterapéutico y la seguridad en el uso de los consumidores del mismo.
Menor	El incumplimiento de este numeral tiene impacto bajo en la calidad del producto fitoterapéutico, sin afectar la seguridad en su uso.
Informativo	No tiene impacto sobre la calidad del producto y la salud del consumidor.

REQUISITOS

1. GESTIÓN DE LA CALIDAD

Numeral	ÍTEM A EVALUAR	SI/NO/ N.A.	Criterio
1. GARANTIA DE CALIDAD			
1.1	¿Existe en la empresa un sistema de garantía de calidad?		Crítico
1.2	¿Se controla su eficacia?		Mayor
1.3	¿Se divulga a todos los niveles de la empresa?		Mayor
1.4	¿Existe una persona responsable del mismo?		Crítico
1.5	¿Reporta directamente a la dirección de la empresa?		Mayor
1.6	Manejo de desviaciones		
1.7	¿Disponen de reportes de desviaciones y los planes de acciones correctivas y/o preventivas que garanticen la eliminación de la causa raíz?		Mayor
1.8 Manejo de control de cambios			
1.8.1	¿Los cambios relacionados con nuevos productos, procesos y/o áreas, son notificados al Invima?		Crítico
1.8.2	¿La realización de cambios asociados a las BPM (producción, control de calidad, mantenimiento, almacenamiento, entre otros) se encuentran alineados con lo establecido en el procedimiento respectivo?		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

1.9	¿Se encuentra documentada la revisión del programa de garantía de calidad (frecuencia, actividades a evaluar, responsables y manejo de hallazgos) que permita la obtención de resultados para la evaluación de la eficacia del sistema y la adopción de medidas correctivas?		Mayor
1.10	Auditorías y Autoinspecciones		
1.10.1	¿Se lleva un programa de auditorías internas y a proveedores críticos?		Mayor
1.10.2	¿Las auditorías internas y a proveedores, así como las autoinspecciones se realizan acorde a lo definido en el procedimiento y se registran?		Mayor
1.10.3	¿La ejecución de las auditorías y/o autoinspecciones de BPM abarca todos los aspectos relacionados en la normatividad sanitaria vigente para la fabricación y control de calidad de productos fitoterapéuticos?		Crítico
1.10.4	¿Las auditorías internas se realizan al menos una vez al año, se encuentran disponibles los soportes de la realización, así como los registros del manejo de las no conformidades, hallazgos y observaciones encontradas?		Mayor
1.10.5	¿En las autoinspecciones y/o auditorías internas se mide la efectividad de acuerdo con las no conformidades encontradas al momento de la auditoría del Invima (hallazgos repetitivos o no evidenciados, condiciones inadecuadas de mantenimiento)?		Crítico
1.10.6	¿El manejo de auditorías y/o autoinspecciones de BPM, considera la calificación del equipo auditor en los temas relacionados con Buenas Prácticas de Manufactura y disponen de los soportes de dicho proceso?		Crítico
1.10.7	¿Se documentan las autoinspecciones incluyendo resultados de la autoinspección, evaluación, conclusiones y medidas correctivas?		Mayor
1.10.8	Las autoinspecciones abarcan al menos los siguientes aspectos: personal, instalaciones, mantenimiento de edificios y equipos, almacenamiento de materias primas y productos terminados, equipos, producción y controles durante el proceso, control de calidad, documentación, sanitización e higiene, programas de validación, calibración de instrumentos, procedimientos de retiro de productos del mercado, manejo de quejas, control de etiquetas, sistemas de apoyo crítico, entre otros.		Mayor
1.11	Quejas		
1.11.1	¿Las quejas son llevadas acorde al procedimiento definido?		Mayor
1.11.2	¿La revisión de los registros de las quejas garantiza la detección de problemas recurrentes y la toma de medidas para su control, que incluyan las acciones correctivas y/o preventivas que se deben tomar en cada caso según corresponda y se encuentra asignada la responsabilidad de atención de quejas?		Crítico
1.11.3	¿Se registran detalladamente todas las decisiones y medidas tomadas como resultado de una queja?		Crítico
1.11.4	¿Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha que un defecto existe, otros lotes cercanos son investigados?		Mayor
1.11.5	¿Se realiza seguimiento del producto, que podría incluir el retiro del producto, luego de la investigación y evaluación de la queja?		Mayor
1.11.6	¿Se documentan todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja y hacen referencia a los registros correspondientes al lote en cuestión?		Mayor
1.11.7	¿Los registros y quejas son revisados periódicamente?		Mayor
1.11.8	¿Se informa a las autoridades competentes si se tienen intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, su deterioro, o cualquier otro problema serio de calidad?		Crítico
1.12	Retiro de Productos		

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

1.12.1	¿Existe un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello?		Crítico
1.12.2	¿Se encuentra encargada una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto independiente de los departamentos de venta y organización?		Crítico
1.12.3	¿Se notifica inmediatamente a las autoridades competentes de todos los países, en los que pudo haber sido distribuido un producto que ha sido retirado del mercado por tener un defecto real o sospechado?		Crítico
1.12.4	¿Se cuenta con registros de distribución de productos?		Crítico
1.12.5	¿Se registra el desarrollo del proceso de retiro?		Mayor
1.12.6	¿Existe un registro que incluya la conciliación entre las cantidades producidas, distribuidas y retiradas del mercado y eficiencia del retiro?		Mayor
1.12.7	¿Existe un procedimiento escrito para la destrucción de los productos retirados?		Crítico
1.13	Contratos		
1.13.1	¿Existe contrato escrito entre el contratante y el contratista que estipule claramente las obligaciones de cada una de las partes?		Crítico
1.13.2	El contrato escrito abarca la fabricación y/o análisis de productos, como también toda gestión técnica relacionada con los mismos?		Crítico
1.13.3	¿Incluye auditorías a las instalaciones del contratista?		Mayor
1.13.4	¿En el contrato se estipula la forma en que la persona responsable de autorizar la circulación del producto o liberación del producto al mercado asegura que el lote ha sido fabricado conforme con las exigencias de la autorización de comercialización?		Crítico
1.13.5	¿Se estipula claramente quién(es) es(son) la(s) persona(s) responsable(s) de la adquisición, ensayo y autorización de los materiales para uso y los responsables del control de calidad, incluyendo el control durante el procesado; ¿y del muestreo y análisis entre otros?		Crítico
1.13.6	¿El contratante tiene a su disposición los registros relacionados con la fabricación, análisis y distribución como también las muestras de referencia?		Mayor
1.13.7	¿El contrato describe el manejo de las materias primas y productos a granel, intermedios y terminados, en caso de que sean rechazados?		Mayor
1.13.8	¿El contratante se asegura que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con los materiales, producto, el trabajo y las pruebas, que pudieren poner en riesgo la calidad, seguridad y eficacia los productos?		Mayor
1.13.9	¿El contratante se asegura que todos los productos procesados y los materiales entregados por el contratista están conformes con todas las especificaciones correspondientes?		Crítico
1.13.10	¿El contratista cuenta con instalaciones, equipos, conocimiento y experiencia suficientes, para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante?		Crítico
1.13.11	¿Está establecido que el contratista no podrá contratar o ceder a un tercero en todo o en parte el trabajo que se le ha asignado por contrato, sin la previa evaluación y aprobación por el contratante?		Crítico
1.13.12	¿En la suscripción de los acuerdos de calidad para prestación de servicios de fabricación se define el responsable de la realización de las validaciones de los procesos, entre otros aspectos técnicos?		Mayor
1.14	AUDITORIAS DE CALIDAD Y EVALUACION DE PROVEEDORES		
1.14.1	¿Se encuentra disponible procedimiento y registro de las actividades para la selección, evaluación y reevaluación de		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	proveedores?		
1.14.2	¿Cuentan con un programa de auditorías de calidad que abarque proveedores y contratistas críticos?		Mayor
1.14.3	¿Se tiene establecido quién es el responsable de la aprobación de los proveedores?		Mayor
1.14.4	¿Se tienen definidos criterios para la selección y evaluación de proveedores?		Mayor
1.14.5	¿En las auditorías se determina la capacidad del proveedor de cumplir con las normas de buenas prácticas de cultivo (normas agrotécnicas) y las BPM, con respecto a materias primas y a los recursos vegetal?		Mayor
1.14.6	¿La evaluación de proveedores incluye a los proveedores de servicios críticos para ser auditados (fabricación y análisis, validación de aire, calificación de equipos, disposición de residuos, entre otros)?		Mayor
1.14.7	¿Se contemplan y/o se disponen de los registros de la evaluación de desempeño de los proveedores?		Mayor
1.14.8	¿Se tiene definida la frecuencia y los aspectos a evaluar en las auditorías a los proveedores, de acuerdo con el tipo o naturaleza del material o servicio suministrado?		Mayor
2 PRODUCCIÓN			
2.1	¿Se cumplen los procedimientos de fabricación, conducentes a la obtención de productos fitoterapéuticos que reúnan las condiciones de calidad exigidas?		Crítico
2.2	¿La producción se realiza de acuerdo con los procedimientos e instrucciones escritas, estas incluyen todas las etapas del proceso de fabricación?		Crítico
2.3	¿Se registran?		Crítico
2.4	¿Se efectúa control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables?		Crítico
2.5	¿Se registran las desviaciones del rendimiento?		Mayor
2.6	¿Las discrepancias durante la conciliación, se investigan hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la distribución de los productos?		Mayor
2.7	¿Se garantiza que no se llevan a cabo operaciones con diferentes productos en forma simultánea y dentro de la misma área de producción?		Crítico
2.8	¿Cuándo en la producción se emplean materiales secos, se toman precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación?		Crítico
2.9	¿Se evita la contaminación cruzada y confusión de una materia prima o de un producto con otra materia prima o producto?		Crítico
2.10	¿Se realizan controles microbiológicos a las áreas donde se procesan productos susceptibles de contaminación microbiana?		Crítico
2.11	¿Con qué frecuencia?		Informativo
2.12	¿Se adoptan las medidas necesarias para asegurar que el área de trabajo y los equipos estén limpios y libres de materiales de partida, productos, residuos de productos, etiquetas, o documentos, que no sean necesarios para la nueva operación (despeje de línea)?		Crítico
2.13	¿Se llevan a cabo y se registran todos los controles durante el proceso, así como los controles ambientales?		Crítico
2.14	¿Se adoptan las medidas que señalen la existencia de fallas en los equipos y servicios de apoyo?		Crítico
2.15	¿Los recipientes y envases se limpian antes del llenado?		Crítico
2.16	¿Las tuberías y otros equipos, destinados al transporte de productos de un área a otra están fabricados con materiales que no reaccionen con el producto y que permitan la sanitización?		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

2.17	Antes de iniciar las operaciones de envasado ¿se adoptan las medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras y otros equipos, estén limpios, libres de productos, materiales y documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación? ¿Mediante una lista de control apropiado se verifica que dichas líneas estén listas?		Crítico
2.18	Se registra esta operación		Mayor
2.19	¿Se identifica cada estación o línea de envasado con el nombre y el número de lote del producto que se está manejando?		Crítico
2.20	¿Se encuentra documentado el proceso de etiquetado?		Mayor
2.21	¿Cuándo el etiquetado no se efectúa lo más pronto posible, después de las operaciones de envasado y cierre se adoptan las medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado?		Crítico
2.22	¿Se verifica y se registra la correcta impresión de las etiquetas (por ejemplo, los códigos y fechas de vencimiento)?		Crítico
2.23	¿Existen especificaciones y sus tolerancias escritas para la aceptación o rechazo de etiquetas y empaques?		Crítico
2.24	¿El control de los productos en la línea de producción incluye como mínimo la verificación de la apariencia de los envases, el volumen o peso de llenado, el uso de productos y materiales correctos, la impresión correcta y el funcionamiento de los controles en línea?		Crítico
2.25	¿Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el envasado, solamente se devuelven al proceso, cuando han sido inspeccionados, investigados y aprobados por el personal autorizado? ¿Se registra esta operación?		Crítico
2.26	¿Se eliminan todos los materiales sobrantes que tengan el código de un lote una vez terminada la operación de envasado? ¿Se registra esta operación?		Crítico
2.27	¿Existe un procedimiento para el manejo de los materiales impresos no codificados?		Mayor
2.28	¿Cuentan con registros de despeje de línea en cada una de las etapas de producción?		Crítico
2.29	¿Cuentan con un instructivo de manufactura para cada producto que incluya todas las etapas de fabricación, incluyendo los controles en proceso?		Crítico
2.30	¿El material de envase de vidrio es soplado antes de su uso?		Crítico
3 PERSONAL, CAPACITACIÓN Y DOTACIÓN			
3.1	¿Se cuenta con número suficiente de empleados calificados que posean experiencia en el campo de los productos fitoterapéuticos?		Mayor
3.2	¿El personal conoce el organigrama y refleja los cargos para las diferentes actividades a realizar según las áreas de trabajo (persona autorizada-director técnico, garantía de calidad, jefe de producción, colaboradores de producción, analistas, jefe de control de calidad, entre otros)?		Mayor
3.3	¿Está documentado el manual de funciones y responsabilidades para los diferentes cargos?		Mayor
3.4	Personal Principal		
3.4.1	¿El personal principal incluye al director técnico con Título profesional de Químico Farmacéutico?		Crítico
3.4.2	¿Cuenta además con personal como jefe de Producción y de Control de Calidad? que corresponda a un profesional?		Crítico
3.5	Capacitación		
3.5.1	¿La capacitación del personal se efectúa sobre la base de un programa escrito que incluya a todos los empleados y se registra dicha capacitación?		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

3.5.2	¿El personal recibe inducción y entrenamiento en el puesto de trabajo de manera inicial?		Mayor
3.6	¿Disponen de personal suficiente para cubrir las diferentes jornadas (turnos de trabajo), en las jefaturas de producción y/o control de calidad?		Mayor
3.7	¿En el proceso de selección de personal cuentan con los registros del proceso? ¿se realiza verificación de cumplimiento de estudios y experiencia?		Menor
3.8	¿Tienen definida la formación profesional y la experiencia de las personas responsables de control de calidad, producción y de la persona autorizada para la liberación del producto?		Mayor
3.9	¿Se encuentra documentado el procedimiento para la capacitación y se verifica periódicamente su efectividad, e incluyen la capacitación de los cargos principales, se registran y existe entrenamiento de quienes ejercen las suplencias? ¿se encuentran documentadas y definidas las suplencias para los cargos principales?		Mayor
4. SANEAMIENTO, HIGIENE Y SALUD OCUPACIONAL			
4.1	¿Cuenta con normas de higiene personal? ¿Se dispone de procedimientos escritos relacionados con higiene personal y se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas productivas?		Crítico
4.2	¿El personal antes de ser contratado y durante el empleo se somete a exámenes médicos?		Mayor
4.2.1	¿Cuáles exámenes?		Informativo
4.3	¿Se documentan?		Menor
4.4	¿Cuentan con un profesiograma que describa los exámenes médicos (ingresos o periódicos) a realizar de acuerdo con la exposición y criticidad de las áreas donde labora el personal y se disponen de los registros respectivos?		Informativo
4.5	¿La persona que presenta signos de estar enferma o sufrir de lesiones abiertas, es separada de los procesos productivos?		Crítico
4.6	¿Se prohíbe fumar, comer, beber o masticar, mantener plantas, alimentos, bebidas o medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorios y almacenamiento?		Crítico
4.7	Aseo y Limpieza		
4.7.1	¿Se suministran los implementos de aseo y limpieza necesarios y en buen estado?		Mayor
4.7.2	¿Se evidencia ausencia de implementos de limpieza en las áreas productivas?		Mayor
4.7.3	¿Existen y siguen procedimientos escritos sobre la forma, frecuencia y medios de limpieza o desinfección a emplear y las personas asignadas?		Mayor
4.7.4	¿Cuenta con áreas independientes para el lavado y almacenamiento de los implementos de aseo?		Mayor
4.7.5	¿Están definidos los agentes de limpieza y rotación de sanitizantes? ¿se encuentra documentada la preparación, tiempo de vida útil, tiempo de exposición y se llevan registros?		Mayor
4.8	Dotación		
4.8.1	¿Se provee el personal (temporal y fijo) de la vestimenta de trabajo adecuada a cada área?		Mayor
4.8.2	¿La dotación de uniformes para los colaboradores se encuentra en buenas condiciones?		Mayor
4.8.3	¿Los uniformes son suficientes para su cambio, con el fin de garantizar que se mantengan limpios?		Mayor
4.8.4	¿Se restringe el uso de uniformes a las áreas de trabajo?		Mayor
4.8.5	¿Se controla el contacto directo de las manos del operario con materias primas, materiales, envases primarios y productos intermedio o a granel?		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

4.8.6	¿Se provee al personal de equipos de seguridad industrial necesarios?		Mayor
4.8.7	¿Existen procedimientos escritos sobre el manejo de la dotación de trabajo, para el personal en cada una de las áreas?		Menor
4.8.8	¿Existen procedimientos escritos sobre el lavado de uniformes de cada una de las áreas?		Menor
4.8.9	¿Cuentan con los contratos respectivos (si es del caso)?		Menor
4.8.10	¿Existen procedimientos escritos y se siguen sobre la dotación y su manejo para el ingreso del personal de áreas ajenas y visitantes (mantenimiento, administrativa) a las áreas de manufactura?		Menor
4.9	Áreas accesorias (servicio al personal)		
4.9.1	Servicios sanitarios		
4.9.2	¿Son suficientes de acuerdo con el número de personas y adecuadamente aseados y ventilados?		Mayor
4.9.3	¿Están dotados de secador (de aire o toallas desechables) y dosificadores de jabón?		Mayor
4.9.4	¿Se encuentran sin comunicación directa con las áreas de producción y/o almacenamiento?		Mayor
4.10	Vestieres		
4.10.1	¿Existen vestieres para el personal?		Mayor
4.10.2	¿Se encuentran separados de los sanitarios?		Mayor
4.10.3	¿Existen sitios individuales para guardar los objetos personales?		Menor
4.10.4	¿Se encuentran limpios, ordenados y suficientemente ventilados?		Mayor
4.10.5	¿Existen procedimientos escritos apropiados de circulación para el ingreso y salida de los vestieres?		Mayor
4.11	Manejo de plagas		
4.11.1	¿Se tienen procedimientos escritos y registros de saneamiento y control de plagas?		Mayor
4.11.2	¿El control de plagas es propio o por contrato?		Informativo
4.11.3	¿Los desperdicios y desechos se manejan en forma higiénica y se cuenta con procedimientos?		Mayor
4.11.4	¿Disponen de un procedimiento y registros de manejo de los desechos o residuos generados en las áreas de producción y/o control de calidad y también disponen del mecanismo para su correcta identificación, recolección, almacenamiento y disposición final?		Mayor
4.12	Sistema de Gestión de Seguridad y Salud en el Trabajo (SG-SST)		
4.12.1	¿Cuentan con sistema de gestión de seguridad y salud en el trabajo?		Mayor
4.12.2	¿Se encuentra documentado y disponen de los registros de implementación?		Mayor
4.12.3	¿Cuentan con equipos para control y prevención de incendios?		Mayor
5. CALIFICACIÓN Y VALIDACIÓN			
5.1	Condiciones generales		
5.1.2	¿Se cuenta con un Plan Maestro de Validación donde se definen claramente los elementos clave del Programa de Calificación y Validación y se da cumplimiento a éste?		Crítico
5.1.3	¿Se cuenta con protocolos, informes y soportes de: <ul style="list-style-type: none"> - Calificaciones de equipos - Calificaciones de sistemas de apoyo crítico - Validaciones de limpieza - Validaciones de procesos - Validaciones o verificaciones de técnicas analíticas según corresponda 		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

5.1.4	¿Las calificaciones contemplan la calificación de instalación, operación y desempeño?		Crítico
5.1.5	¿Se validan o verifican de acuerdo con las farmacopeas oficiales las metodologías de análisis?		Crítico
5.1.6	¿Se realiza validación en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para el peor caso? ¿Se realiza validación de limpieza?		Crítico
5.1.7	¿Se evalúan los cambios en infraestructura, equipos, metodologías analíticas o procesos que puedan afectar la calidad para determinar su impacto en el estado "calificado" o "validado"?		Mayor
5.2 Preparaciones farmacéuticas con base en plantas medicinales (PFM)			
5.2.1	Para la certificación de BPM por primera vez o por ampliación para los PFM se cuenta con: <ul style="list-style-type: none"> - Protocolo general de validación de procesos, que defina el tipo de validación (prospectiva o concurrente), número de lotes a evaluar, plan y método de muestreo, parámetros críticos del proceso y atributos críticos de calidad por cada etapa productiva con los respectivos criterios de aceptación, tratamiento y análisis estadístico. - Cronograma escalonado de los productos a validar de acuerdo con un enfoque de riesgo y con fechas de cumplimiento. 		Crítico
5.2.2	Para las renovaciones de BPM de PFM ¿se cuenta mínimo con una validación para un producto por forma farmacéutica con lotes pilotos o industriales cuando sea el caso? ¿Se cuenta con cronograma escalonado de los productos a validar de acuerdo con un enfoque de riesgo y con fechas de cumplimiento?		Crítico
5.3 Productos fitoterapéuticos de uso tradicional (PFT)			
5.3.1	¿Para los PFT se sustenta la reproducibilidad para cada etapa del proceso de manufactura por medio de controles de proceso/ controles de calidad en los puntos críticos de control?		Crítico
6. INSTALACIONES			
6.1	¿Existen programas de mantenimiento y reparación de las instalaciones, incluido el mantenimiento preventivo?		Mayor
6.2	¿Se llevan registros, por ejemplo, a través de un cronograma?		Mayor
6.3	¿Cuentan con procedimientos y registros (bitácoras) de las actividades de limpieza y desinfección de áreas, independientes del rótulo de identificación utilizado para identificar el estado de limpieza y uso de las áreas respectivas?		Mayor
6.4	¿La ubicación, diseño y construcción de las áreas son apropiadas para las operaciones que se realizan en ellas?		Mayor
6.5	¿Las instalaciones se encuentran en buen estado de mantenimiento, conservación y limpieza?		Crítico
6.6	¿El diseño de las instalaciones facilita el saneamiento?		Mayor
6.7	¿Cuentan con procedimientos de limpieza validados cuando se alterna la fabricación con medicamentos de síntesis química?		Crítico
6.8	¿Las instalaciones ofrecen protección contra el ingreso de insectos, roedores u otros agentes externos?		Mayor
6.9	¿Existe un sitio independiente de las áreas de producción destinado a talleres de mantenimiento?		Menor
6.10	¿Se encuentra este sitio limpio y ordenado?		Menor
6.11	¿Se almacenan las herramientas y repuestos adecuadamente?		Menor
6.12	¿La provisión de electricidad se encuentra dispuesta adecuadamente para los procesos que allí se realicen?		Menor
6.13	¿Se controlan y monitorean las condiciones ambientales en todas las áreas de producción y almacenamiento donde se		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	requiera?		
6.14	¿Cuentan con sistemas que permitan la extracción adecuada de polvo en áreas donde se genera polvo excesivo, por ejemplo: dispensación, tableado, molienda?		Mayor
6.15	AREAS SOCIALES (Cafetería, casinos, descanso)		
6.15.1	¿Están separadas de las áreas de producción?		Mayor
6.15.2	¿Se ingresa a dichas áreas sin uniforme de trabajo?		Mayor
6.16	AREA DE ALMACENAMIENTO		
6.16.1	¿Las áreas de almacenamiento tienen la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos?		Mayor
6.16.2	¿El diseño de las áreas asegura las buenas condiciones de almacenamiento?		Mayor
6.16.3	¿Se encuentra restringida la entrada a personal ajeno a los almacenes y bodegas?		Menor
6.16.4	¿Se controlan las condiciones de temperatura y humedad?		Mayor
6.16.5	¿Se registran?		Mayor
6.16.6	¿En la zona de recepción y despacho, los productos y materiales se encuentran protegidos de las condiciones de tiempo, colocados sobre estibas y organizados de tal forma que los contenedores puedan limpiarse antes de su almacenamiento?		Mayor
6.16.7	¿Las áreas de cuarentena están separadas y claramente identificadas, o cuentan con un mecanismo para sustituirlas de manera segura?		Mayor
6.16.8	¿Poseen un área para el muestreo de materias primas?		Informativo
6.16.9	¿Está dotada de un sistema de suministro de aire filtrado HVAC y sistema de recolección de polvos y/o extracción?		Crítico
6.16.10	¿Tienen áreas separadas para almacenamiento bajo llave de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos?		Mayor
6.16.11	¿Los envases y otros materiales impresos se almacenan en sitio con acceso restringido y bajo llave?		Mayor
6.16.12	Almacenamiento de material vegetal		
6.16.13	¿El material vegetal seco se almacena en recipientes limpios y secos?		Mayor
6.16.14	¿En un ambiente seco, aireado y con variaciones limitadas de temperatura?		Mayor
6.16.15	¿Se protege contra insectos u otros animales, especialmente roedores?		Mayor
6.17	AREA DE PESAJE		
6.17.1	El área de pesaje hace parte de: Producción _____ Almacenamiento _____ Independiente _____		Informativo
6.17.2	¿Existe un área de pesaje debidamente identificada y separada físicamente?		Mayor
6.17.3	¿Se encuentra el área limpia y ordenada?		Mayor
6.17.4	¿Están iluminadas y con sistema de suministro y extracción de aire filtrado debidamente ubicados?		Mayor
6.17.5	¿Disponen de balanzas adecuadas y debidamente calibradas?		Mayor
6.17.6	¿Se lleva a cabo la verificación previa al uso de los instrumentos de medición de pesaje y se registra esta actividad?		Mayor
6.17.7	¿Se dispensa las materias primas y los materiales contra orden de producción?		Mayor
6.17.8	¿El procedimiento de dispensación define el orden de dispensación de materias primas, tales como excipientes, materiales fotosensibles, colorantes, saborizantes, entre otros?		Mayor
6.17.10	Existen procedimientos escritos para:		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	¿Manejo de materiales? ¿Utensilios empleados? ¿Limpieza después de cada operación?		
6.17.11	¿Se supervisa y documenta debidamente su cumplimiento?		Mayor
6.17.12	¿Utiliza el personal uniformes y elementos de protección adecuado para el pesaje de materias primas?		Mayor
6.17.13	¿Cuentan con un sitio especial para almacenar correctamente materias primas pesadas?		Menor
6.18	Área de Producción		
6.18.1	¿Las superficies de las áreas donde está expuesto el envase primario y el producto a granel e intermedio, se encuentran libres de grietas, aberturas y desprendimiento de partículas?		Crítico
6.18.2	¿Son fáciles de limpiar y desinfectar?		Mayor
6.18.3	¿Hay ductos o tuberías expuestos dentro del área?		Menor
6.18.4	¿Las tuberías están identificadas según código de colores internacionales y tienen carteles que indiquen su contenido y dirección de flujo?		Mayor
6.18.5	¿Para el caso de manejo de líquidos, los ductos y conexiones garantizan que no existe riesgo de contaminación cuando hay cambio de producto?		Crítico
6.18.6	¿Las tuberías, los artefactos luminosos, puntos de ventilación y otros servicios son de fácil acceso para su limpieza?		Mayor
6.18.7	¿Existen drenajes dentro de las áreas de fabricación?		Menor
6.18.8	¿Son de tamaño adecuado y no permiten la contracorriente?		Menor
6.18.9	¿Cuentan las áreas de fabricación con un sistema de ventilación efectivo y calificado?		Crítico
6.18.10	¿Disponen de los protocolos, informes y datos primarios para demostrar que el sistema de ventilación se encuentra calificado?		Crítico
6.18.11	¿Se tienen instrumentos de control y procedimientos de mantenimiento del sistema de ventilación?		Crítico
6.18.12	¿Se llevan registros de temperatura, humedad relativa y diferenciales de presión en las áreas que los requieren y en las unidades manejadoras de aire?		Mayor
6.18.13	¿Se tienen procedimientos escritos de mantenimiento preventivo de los sistemas de aire?		Mayor
6.18.14	¿Las áreas de producción están iluminadas adecuadamente?		Mayor
6.19	AREAS DE SECADO Y MOLIENDA (Si aplica)		
6.19.1	¿Cuentan con áreas independientes y separadas de las demás áreas de producción para realizar el secado y molienda del material vegetal?		Crítico
6.19.2	¿Está dotada de colectores de polvo y extracción de aire que garantice la protección del medio ambiente?		Crítico
6.19.3	¿El personal que trabaja en estas áreas tiene y usa los elementos de seguridad necesarios?		Mayor
6.20	AREA DE LIQUIDOS Y SEMISOLIDOS NO ESTÉRILES		
6.20.1	¿Qué tipo de producción tiene? Proceso _____ Campaña _____ Producto _____		Informativo
6.20.2	¿Están definidas e identificadas las áreas para cada operación de manufactura?		Mayor
6.20.3	¿Se encuentran limpias, sanitizadas y ordenadas?		Mayor
6.20.4	¿Dispone la sección de sitios especialmente destinados para lavado de utensilios y equipos de producción?		Menor
6.20.5	¿Está dotada de suministro y extracción de aire calificado?		Crítico
6.21	AREA DE SÓLIDOS NO ESTÉRILES		
6.21.1	¿Qué tipo de producción tiene? Proceso _____ Campaña _____		Informativo

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	Producto		
6.21.2	¿Están definidas e identificadas las áreas para cada operación de manufactura: mezclado, granulación, secado, tableado, recubrimiento, grajeado, encapsulado?		Mayor
6.21.3	¿Se encuentran limpias, sanitizadas y ordenadas?		Mayor
6.21.4	¿Dispone la sección de sitios especialmente destinados para lavado de utensilios y equipos de producción?		Menor
6.21.5	¿Se procesa cada vez una orden por producto?		Crítico
6.21.6	¿Se controlan los riesgos de contaminación cruzada y confusión?		Crítico
6.21.7	¿El área está dotada de suministro y extracción de aire calificado?, Es monitoreado frecuentemente.		Crítico
6.22	Área de muestras de retención		
6.22.1	¿Cuentan con un área destinada para el almacenamiento de muestras de retención de materias primas y producto terminado?		Mayor
6.22.2	¿Su acceso está restringido, sólo a personal de calidad?		Menor
6.22.3	¿Se registran las condiciones de temperatura y humedad?		Mayor
6.23	Área de Control de calidad		
6.23.1	¿El laboratorio de control de calidad es independiente en sus instalaciones físicas, de las demás áreas de la planta?		Mayor
6.23.2	¿Se tienen instalaciones y equipos adecuados para la realización de los análisis requeridos de acuerdo a los productos que elaboran?		Mayor
6.23.3	¿El área de control microbiológico está separada del área de control fisicoquímico?		Mayor
6.23.4	¿Existen dentro de esta área los implementos de seguridad necesarios: extintores, duchas de seguridad, campanas de extracción; duchas de ojos, gafas de seguridad, máscaras de seguridad, entre otros?		Mayor
6.23.5	¿El personal de control de calidad siempre utiliza estos implementos de seguridad?		Mayor
6.23.6	¿Las condiciones de seguridad en el trabajo son aceptables?		Mayor
6.23.7	¿Control de calidad es independiente de producción?		Crítico
6.23.8	¿Las condiciones ambientales, incluyendo iluminación, fuentes de energía, temperatura, humedad y presión de aire, son apropiadas para las funciones, análisis y ensayos que se efectúan?		Mayor
7. EQUIPOS, UTENSILIOS, SISTEMAS DE APOYO CRÍTICO, MANTENIMIENTO Y SERVICIOS			
7.1	Equipos de producción		
7.1.1	¿Los equipos están diseñados, mantenidos y ubicados de tal forma que se reduzca el riesgo de confusión y contaminación, y puedan utilizarse para los fines previstos?		Mayor
7.1.2	¿Las partes del equipo que estén en contacto con el producto, pueden desarmarse y limpiarse completamente?		Mayor
7.1.3	¿Tienen procedimientos escritos para la limpieza de equipos?		Mayor
7.1.4	¿Se registra la limpieza?		Mayor
7.1.5	¿Están los equipos debidamente identificados según el estado de limpieza y uso en que se encuentran (con el nombre del producto y lote que se está elaborando)?		Mayor
7.1.6	¿Tienen los equipos dispositivos de seguridad adecuados?		Mayor
7.1.7	¿Está documentada la operación de cada equipo e instrumento?		Mayor
7.1.8	¿Los equipos fuera de uso se encuentran identificados?		Menor
7.2	Equipos de control de calidad		

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

7.2.1	¿Todos los equipos e instrumentos de control de calidad se encuentran incluidos en el programa de calibración, calificación según corresponda?	Mayor
7.2.2	¿Disponen de protocolos, informes y datos primarios relacionados con la calificación y mantenimiento de los equipos de laboratorio y cuentan con los cronogramas y con los registros correspondientes?	Mayor
7.2.3	¿Los instrumentos de control de calidad cuentan con las calibraciones en el rango de uso y los certificados se encuentran disponibles?	Mayor
7.2.4	¿Los equipos fuera de uso se encuentran identificados?	Menor
7.2.5	¿Cuentan con el equipo y utensilios adecuados para los análisis correspondientes?	Mayor
7.2.6	¿Cuentan con libros o bitácoras de uso de equipos, donde registren fecha, número de lote, número de análisis, producto, responsable, entre otros?	Mayor
7.2.7	¿Cuentan con los registros de verificación de equipos e instrumentos trazables a masas de patrón calibradas, soluciones, estándares, según corresponda?	Mayor
7.3	Sistema de agua Sistema de ventilación HVAC Sistema de Aire Comprimido	
7.3.1	Tipos de suministro de agua ¿Acueducto? _____ ¿Otro? _____	Informativo
7.3.2	¿Para qué utilizan cada tipo de agua?	Informativo
7.3.3	¿El sistema de obtención de agua purificada tiene la capacidad suficiente para el enjuague final de equipos y utensilios y para la fabricación de lotes en los tamaños establecidos y los procesos requeridos?	Crítico
7.3.4	¿El sistema de agua purificada se encuentra validado y disponen de los protocolos, informes y datos primarios para demostrar que el sistema de generación, almacenamiento y distribución cumple con las especificaciones requeridas de agua grado farmacéutico?	Crítico
7.3.5	¿El sistema de agua purificada se monitorea rutinariamente para verificar el cumplimiento de especificaciones fisicoquímicas y microbiológicas?	Crítico
7.3.6	¿Disponen de los registros de limpieza y desinfección, mantenimiento y controles de cambio realizados al sistema de obtención de agua purificada?	Mayor
7.3.7	¿Disponen de puntos de uso de agua purificada en las áreas de fabricación y/o lavado de equipos y/o utensilios que entran en contacto directo con el producto?	Crítico
7.3.8	¿Efectúa mediciones del flujo de aire y las registran?	Informativo
7.3.9	¿La eficiencia de los filtros es la adecuada para cada área?	Crítico
7.3.10	¿Se mide y se registra diariamente la eficiencia de los sistemas de aire en las unidades manejadoras de aire y áreas?	Crítico
7.3.11	¿Tienen sistema de suministro de aire comprimido?	Informativo
7.3.12	¿Qué tipo de controles realizan?	Informativo
8. MATERIALES		
8.1	¿Todos los materiales que ingresan son sometidos a cuarentena?	Mayor
8.2	¿Los materiales se almacenan en condiciones apropiadas según especificaciones del fabricante?	Mayor
8.3	¿Qué sistema de almacenamiento y de rotación de inventarios se utiliza (FIFO, FEFO)?	Informativo
8.4	¿Cuenta con un sistema que registre, documente y controle la	Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	recepción de materiales?		
8.5	¿El sistema de registro y control de inventarios garantiza la integridad de la información?		Crítico
8.6	¿Se encuentran los materiales identificados de acuerdo a su estado de calidad (cuarentena, aprobado, rechazado)?		Crítico
8.7	¿Existen procedimientos escritos para el muestreo de materiales?		Mayor
8.8	¿Se identifican los contenedores muestreados?		Mayor
8.9	¿Se identifican los materiales dispensados de acuerdo a la orden de producción?		Mayor
8.10	¿Se pesan y disponen separadamente cada una de las órdenes de producción de diferentes productos?		Crítico
8.11	MATERIAS PRIMAS Y MATERIAL DE ENVASE		
8.11.1	¿Cuenta con espacios suficientes para el almacenamiento y están debidamente separados y señalizados para: recepción de materiales, área de cuarentena, área de productos aprobados, área de muestreo, área de rechazos?		Mayor
8.11.2	¿Las materias primas sensibles a la temperatura y humedad se almacenan correctamente?		Mayor
8.11.3	¿Existe ventilación e iluminación adecuadas?		Mayor
8.11.4	¿Está el área protegida del ambiente exterior?		Mayor
8.11.5	¿Las materias primas se encuentran almacenadas en estanterías separadas de las paredes con espacio suficiente para revisión y aseo?		Mayor
8.11.6	¿La adquisición de materiales incluyendo los envases se realiza a través de proveedores seleccionados y calificados?		Mayor
8.11.7	¿Cultivan material vegetal para ser usado como planta medicinal y que normas cumplen?		Informativo
8.11.8	¿Tienen definidas las especificaciones de identidad y otros ensayos fisicoquímicos y microbiológicos para el material vegetal?		Crítico
8.11.9	¿Se reciben materias primas con certificado de calidad?		Crítico
8.11.10	Se encuentran las materias primas identificadas con ¿Nombre científico? _____ ¿Código? (si dispone de él) _____ ¿Número de lote asignado por el proveedor? _____ ¿Número de lote asignado por el fabricante? _____ (si lo hubiere) ¿Número de entrada al almacén? (si lo hubiere) _____ ¿Número de análisis? ¿Fecha de reanálisis? ¿Fecha de vencimiento? ¿Número de recipientes?		Mayor
8.11.11	¿Se encuentran los materiales de envase identificados?		Mayor
8.11.12	¿El material de envase primario y el material impreso obsoleto son destruidos?		Mayor
8.11.13	¿Se registra el destino final?		Mayor
8.11.14	¿La adquisición, manipulación y control de los productos intermedios o a granel se manejan tal como las materias primas?		Mayor
8.11.15	¿Cuentan con medidas de seguridad para desechar los rótulos de materias primas utilizadas?		Mayor
8.11.16	¿Se transportan y entregan adecuadamente las materias primas dispensadas al área de producción en recipientes limpios, secos, cerrados e identificados?		Mayor
8.12	Producto terminado		
8.12.1	¿Los productos terminados se encuentran debidamente ordenados e identificados?		Mayor
8.12.2	¿Existen procedimientos escritos que aseguren que los lotes han sido aprobados por control de calidad?		Mayor
8.12.3	¿Se despachan los productos terminados de acuerdo con su orden de ingreso (el primero que entra es el primero que sale)?		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

8.12.4	¿Cuenta con un sistema de registro y control de inventarios para el manejo de productos terminados?		Mayor
8.12.5	¿Existen procedimientos escritos para el retiro y destrucción de productos vencidos?		Mayor
8.12.6	¿El sistema de registro, control de inventarios y control de fechas de vencimiento garantiza la integridad y trazabilidad de la información?		Mayor
8.12.7	¿El material vegetal obtenido o cultivado cumple con los requerimientos citados en la normatividad aplicable para este tipo de cultivos (normas agrotecnológicas), según corresponda o aplique?		Informativo
8.12.8	¿Los almacenes están debidamente identificados?		Menor
8.12.9	¿Se encuentran limpios, ordenados y debidamente iluminados y ventilados?		Mayor
8.12.10	Son adecuadas las condiciones de limpieza, orden y mantenimiento de: ¿Estantería? ¿Pisos? ¿Paredes? ¿Techos?		Mayor
8.13	Materiales rechazados y recuperados		
8.13.1	¿Se tiene documentado el manejo de los productos rechazados y recuperados?		Mayor
8.13.2	¿Los procedimientos de reprocesos y retrabajo son claros e incluye el tipo de producto que se puede reprocesar, con la autorización por parte de calidad para realizar esta actividad, además con soportes de investigación, controles de calidad adicionales, entre otros aspectos?		Mayor
8.14	Productos para destrucción		
8.14.1	¿Existe un procedimiento escrito para la destrucción de los productos rechazados?		Mayor
8.15	Productos devueltos		
8.15.1	¿Cuentan con políticas y procedimientos escritos para el manejo de devoluciones?		Mayor
8.15.2	¿Se encuentra documentado el manejo de las devoluciones de producto terminado y dispone de áreas para su almacenamiento?		Mayor
8.15.3	Materiales Desechados		
8.15.4	¿Los materiales desechados a ser eliminados se almacenan en un sitio apropiado y seguro?		Mayor
8.15.5	¿Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables se almacenan en contenedores de adecuado diseño, separados y cerrados?		Mayor
8.15.6	¿Los materiales desechados se eliminan en forma segura y sanitaria?		Mayor
8.15.7	¿Se eliminan los desechos a intervalos regulares y frecuentes, de acuerdo con la generación de los mismos?		Menor
9. DOCUMENTACIÓN			
9.1	¿Existe procedimiento para elaborar documentos?		Crítico
9.2	¿Cada documento se encuentra debidamente codificado y lleva la fecha de su emisión y vigencia y el nombre, firma y cargo de la persona(s) responsable(s) y autorizada(s)?		Crítico
9.3	¿Se encuentra documentado el manejo de los cambios en los documentos?		Mayor
9.4	¿Los documentos se encuentran con sus históricos de cambios?		Mayor
9.5	¿Cuentan con un listado maestro de documentos?		Mayor
9.6	¿Está documentada la revisión y actualización periódica de los procedimientos escritos?		Mayor
9.7	¿Se tiene establecido el mecanismo que garantice la revisión		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	periódica de los documentos?		
9.8	¿Se encuentra documentado el procedimiento de Buenas Prácticas de Documentación y Registro?		Mayor
9.9	¿Cuentan con un programa de revisión de documentos?		Mayor
9.10	¿Está documentado el manejo de documentos obsoletos?		Mayor
9.11	¿Están estos procedimientos escritos en un lenguaje claro y concreto para su fácil comprensión por parte del personal?		Mayor
9.12	¿La empresa verifica que las personas responsables conozcan y entiendan los procedimientos escritos?		Mayor
9.13	¿Se controla la distribución de los documentos?		Mayor
9.14	¿Están los procedimientos escritos debidamente ubicados a disposición del personal respectivo?		Crítico
9.15	¿Conocen los operarios los procedimientos escritos de su competencia?		Crítico
9.16	¿Se lleva registro de fabricación para cada producto?		Crítico
9.17	¿Se conservan los documentos por un tiempo mínimo de un año después de la fecha de vencimiento del producto?		Mayor
9.18	¿Cuentan con un sistema de registro electrónico de procesamiento de datos, sistemas fotográficos y otros medios confiables?		Informativo
9.19	¿Existen personas capacitadas responsables y autorizadas para el acceso al sistema (entrada de datos, consultas y modificaciones)?		Crítico
9.20	¿Está documentado el manejo del sistema?		Crítico
9.21	¿Existe un procedimiento que garantice e indique las medidas a tomar en caso de una falla del sistema?		Crítico
9.22	¿Existe un procedimiento de seguridad que únicamente permita el acceso de personal autorizado al sistema?		Crítico
9.23	¿Se editan los datos y archivan en el historial del lote?		Crítico
9.24	¿Son de fácil acceso y disponibilidad por parte del personal autorizado los datos correspondientes al registro de producción de cada lote?		Crítico
9.25	¿Se tiene grabación de reserva de los registros de la información archivados electrónicamente?		Crítico
9.26	¿Está convenientemente almacenada esta información?		Crítico
9.27	¿El contenido de etiquetas y artes del producto cumple con lo aprobado en el registro sanitario?		Mayor
9.28	DOCUMENTOS EXIGIDOS		
9.28.1	¿Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos o instalaciones son claras e inequívocas y elaboradas conforme al formato establecido?		Mayor
9.28.2	¿Para las sustancias de referencia, la etiqueta indica la concentración, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, fecha de apertura y condiciones de almacenamiento?		Crítico
9.28.3	¿Los procedimientos de pruebas son verificados antes de que sean adoptados para las pruebas correspondientes?		Crítico
9.28.4	¿Están establecidas las especificaciones incluyendo pruebas de identidad, contenido, pureza y calidad tanto para materias primas y materiales como para los productos terminados y productos intermedios y a granel; así como para el agua, disolventes y reactivos usados en producción?		Crítico
9.28.5	Las especificaciones de materias primas, productos intermedios, materiales de envase contienen: ¿El nombre designado (Denominación común internacional cuando corresponda, nombre científico (especie) para el material vegetal? ¿Código de referencia interna? ¿Referencia a una monografía de la farmacopea (si la hubiere)?		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	¿Normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación? Otros (datos del proveedor, cultivador, productor original)		
9.28.6	¿Se revisan las especificaciones en forma periódica para actualizarlas de acuerdo con las nuevas ediciones de las farmacopeas adoptadas oficialmente en Colombia, entre otras?		Crítico
9.28.7	Las especificaciones para productos terminados contienen:		
9.28.8	¿Nombre designado del producto? ¿Código de referencia (si aplica)? ¿Nombre científico del material vegetal (especie)? ¿Composición del producto? ¿Descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase? ¿Parámetros de calidad incluyendo límites de aceptación? ¿Condiciones de almacenamiento y precauciones (cuando aplique)? ¿Tiempo de vida útil? Otro		Mayor
9.28.9	¿Existe fórmula maestra autorizada para cada producto y tamaño de lote que vaya a ser fabricado?		Crítico
9.28.10	¿Cuenta con instrucciones de envasado autorizadas para cada producto, tamaño del envase y tipo de producto?		Crítico
9.28.11	¿Se mantiene un registro de las etapas del proceso realizado para cada lote fabricado?		Crítico
9.28.12	¿Se verifica si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos y materiales correspondientes al proceso anterior?		Crítico
9.28.13	¿Se registra?		Mayor
9.28.14	Durante el proceso se registra lo siguiente: ¿Nombre del producto y el número de lote que se está fabricando? ¿Fechas y horas de inicio, etapas intermedias importantes y terminación de la producción? ¿Nombre de la persona responsable de cada etapa de producción? ¿Iniciales del (los) operador(es) de las diversas etapas más importantes de la producción y cuando corresponda de quien verificó? ¿El número de lote y/o número de análisis de control y las cantidades de cada una de las materias primas? ¿Cualquier operación o hecho relacionado con el proceso y los equipos utilizados? ¿Los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de los responsables, como también los resultados obtenidos? ¿La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento)? ¿Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra?		Crítico
9.28.15	¿Se tiene un registro del envasado para cada uno de los lotes o parte de ellos procesados?		Crítico
9.28.16	¿La recepción de cada envío de materias primas, materiales primarios y envases impresos se encuentra documentado?		Crítico
9.28.17	Los registros de recepción incluyen: ¿Nombre del material que consta en la nota de envío y en los recipientes? ¿Nombre y/o código dado al material en el lugar de recepción. (si es diferente al indicado anteriormente)? ¿La fecha de recepción? ¿Nombre del proveedor y de ser posible el del fabricante? ¿Número de lote o referencia usada por el fabricante? ¿Cantidad total recibida y el número de recipientes recibidos?		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	¿Número asignado al lote después de su recepción? ¿Cualquier comentario que sea pertinente (Ej. La condición en la que se encuentran los recipientes)?		
9.28.18	¿El etiquetado interno, la cuarentena, el almacenamiento de las materias primas, envases y otros materiales se encuentra documentado?		Mayor
9.28.19	¿Cuentan con procedimientos para el muestreo que especifiquen la(s) personas autorizadas(s) para recoger las muestras?		Crítico
9.28.20	Las instrucciones referentes al muestreo incluyen: ¿Método y plan de muestreo? ¿Instrumentos a emplear? ¿Precauciones que deben tomarse para evitar la contaminación del material o el deterioro de su calidad? ¿Las cantidades de las muestras? ¿Instrucciones referentes a alguna subdivisión de la muestra? ¿Tipo de recipientes? ¿Precauciones especiales?		Mayor
9.28.21	¿Se cuenta con un procedimiento que incluya los detalles del sistema de numeración de lotes, con el objeto de asegurar que cada lote de producto intermedio, a granel y terminado se identifique con un número de lote específico?		Crítico
9.28.22	¿El sistema de numeración de lotes, asegura que no se repitan los mismos números de lote?		Crítico
9.28.23	Se registra la asignación de números a los lotes. ¿El registro incluye la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote?		Crítico
9.28.24	¿Se encuentran documentados los análisis que se efectúan a materiales y productos en las distintas etapas de fabricación?		Crítico
9.28.25	Los registros de los análisis incluyen: ¿El nombre del material o productos y cuando corresponda de la forma farmacéutica? ¿El número del lote y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o proveedor? ¿Referencia a las especificaciones y procedimientos de los análisis pertinentes? ¿Los resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos y referencia a las especificaciones (límites)? ¿Las fechas de los análisis? ¿Las iniciales registradas de las personas que efectuaron los análisis? ¿Las iniciales registradas de las personas que verificaron los análisis y los cálculos cuando corresponda? ¿Una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto), la fecha y la firma de la persona designada como responsable de la liberación del producto?		Mayor
9.28.26	¿Se encuentra documentada la autorización y rechazo de los materiales y productos?		Crítico
9.28.27	¿Se llevan registros de distribución de cada lote de un producto, con el fin de facilitar el retiro del lote si fuere necesario una investigación retrospectiva?		Crítico
9.28.28	Cuentan con procedimientos y registros de las acciones		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	<p>efectuadas acerca de:</p> <p>¿Ensamblaje de equipos y su comprobación?</p> <p>¿Equipos para análisis y su calibración?</p> <p>¿Mantenimiento, limpieza y saneamiento?</p> <p>¿Cuestiones relativas al personal, ¿incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta e higiene?</p> <p>¿Control del medio ambiente?</p> <p>¿Control de plagas?</p> <p>¿Quejas?</p> <p>¿Retiro de productos del mercado?</p> <p>¿Devoluciones?</p>		
9.28.29	¿Las desviaciones en los procesos y procedimientos se documentan y aprueban por escrito por la persona designada, con participación del departamento de control de calidad cuando sea necesario?		Crítico
10. CONTROL DE CALIDAD			
10.1	¿El laboratorio de control de calidad está bajo la responsabilidad de un profesional acorde con los requisitos de la presente norma?		Crítico
10.2	¿Se realiza el control de calidad acorde con procedimientos y métodos analíticos documentados?		Crítico
10.3	¿Se registran los resultados de la inspección y el ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y terminados verificando si se cumple con las especificaciones?		Crítico
10.4	¿Todos los lotes de productos antes de su venta o suministro son aprobados por la(s) persona(s) autorizada(s) conforme con los requisitos de calidad establecidos?		Crítico
10.5	¿Está la autorización de circulación del lote firmada conjuntamente por las personas autorizadas del departamento de producción y del departamento de control de calidad?		Crítico
10.6	¿La evaluación del producto terminado abarca todos los factores pertinentes, incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los ensayos realizados durante el proceso de producción, la fabricación (incluyendo el envasado) la documentación, el cumplimiento con las especificaciones del producto acabado y el examen del producto final?		Crítico
10.7	¿Se retiene una cantidad suficiente de materia prima y/o producto terminado de tal forma que alcance para dos ensayos totales (físicoquímico y microbiológico)?		Mayor
10.8	¿Los productos retenidos se guardan en el empaque final?		Mayor
10.9	¿Las muestras recogidas de cada lote de producto y de materias primas son retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de vencimiento del producto terminado?		Mayor
10.10	¿El resultado de todas las pruebas es verificado por el supervisor antes que el material o producto sea autorizado o rechazado?		Crítico
10.11	<p>Cada contenedor de muestra se encuentra identificado con:</p> <p>¿El nombre del material sometido a muestreo?</p> <p>¿El número de lote?</p> <p>¿El número del contenedor de donde se ha recogido la muestra?</p> <p>¿La firma de la persona que ha recogido la muestra?</p> <p>¿La fecha de muestreo?</p>		Crítico
10.12	¿Se verifica que los materiales reúnan las especificaciones referentes a la identidad, pureza, y otros indicadores de calidad antes de autorizar su uso?		Mayor
10.13	¿Se somete a prueba de identidad cada contenedor de materia prima que se recibe?		Crítico
10.14	<p>Las pruebas realizadas al material vegetal incluyen:</p> <p>Ensayos físicos:</p> <p>a) Características organolépticas</p> <p>b) Características macroscópicas</p> <p>c) Características microscópicas (cuando aplique)</p> <p>d) Porcentaje de materias extrañas</p>		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	<p>e) Pérdida por secado f) Límite de metales pesados g) Otros según farmacopeas oficiales vigentes y los textos de referencia oficialmente aceptados, siempre y cuando el material vegetal esté incluido en ellos.</p> <p>Ensayos fisicoquímicos a) Perfil cromatográfico o análisis fitoquímicos b) Otros según farmacopeas oficiales vigentes y textos oficialmente aprobados, siempre y cuando el material vegetal esté incluido en ellas.</p> <p>Ensayos microbiológicos a) Hongos b) Levaduras c) Número más probable de coliformes totales d) Coliformes fecales d) Patógenos</p>		
10.15	¿Cada lote de envase y materiales de acondicionamiento impresos son examinados después de su recepción y se confrontan contra las especificaciones antes de su utilización?		Crítico
10.16	Los certificados contienen la siguiente información: <ul style="list-style-type: none"> - ¿Identificación del proveedor, firma del responsable competente y declaración de idoneidad del primero? - ¿Nombre y número de lote del material sometido a prueba? - ¿Indicación de las especificaciones y métodos empleados? - ¿Certificado de análisis para las materias primas y materiales? 		Crítico
10.17	¿En el caso de que un lote no cumpla con las especificaciones establecidas, se somete a una investigación completa?		Crítico
10.18	¿La investigación se registra incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento?		Mayor
10.19	Se tienen sustancias de referencia: <ul style="list-style-type: none"> - ¿Oficiales? - ¿Preparadas y validadas por el fabricante? - ¿Patrones de referencia herbario o marcador o huella cromatográfica? 		Crítico
10.20	¿Se tienen certificados de calidad para estas sustancias?		Crítico
10.21	¿Se encuentran debidamente rotuladas?		Mayor
10.22	¿Se mantienen en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada?		Mayor
10.23	¿Las sustancias de referencia oficiales y las preparadas, identificadas y calificadas por el laboratorio se guardan en un lugar fresco, seco y protegido de la luz durante el tiempo de almacenamiento?		Mayor
10.24	¿Se cuenta con procedimientos para el manejo de reactivos y sustancias de referencia?		Crítico
10.25	¿Todos los reactivos y medios de cultivo son registrados al recibirse o al prepararse?		Mayor
10.26	¿Los reactivos hechos en el laboratorio son preparados de conformidad con los procedimientos?		Crítico
10.27	La etiqueta de identificación contiene: <ul style="list-style-type: none"> - Nombre y concentración - Factor de normalización - Tiempo de conservación - Fecha de validación - Fecha de vencimiento - Condiciones de almacenamiento - Firma y fecha de la persona que preparó el reactivo 		Crítico
10.28	¿Se aplican controles positivos y negativos a los medios de		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	cultivo?		
10.29	Estudios de estabilidad		
10.29.1	¿Existen procedimientos escritos para definir las características de estabilidad de los productos fitoterapéuticos?		Crítico
10.29.2	¿Existen condiciones especiales de almacenamiento para las muestras de estabilidad natural y/o acelerada?		Crítico
10.29.3	¿Cuáles?		Informativo
10.29.4	¿Se lleva un registro apropiado de las condiciones de humedad relativa y temperatura de esta área de almacenamiento?		Crítico
10.29.5	¿Existe un procedimiento escrito para establecer la vida útil de los productos?		Crítico
10.29.6	¿Si los estudios de estabilidad son contratados existe un contrato para el desarrollo de estos estudios?		Crítico
10.29.7	En caso de presentarse una modificación significativa del proceso de manufactura, de los equipos y de las condiciones del área de fabricación, una reprocesamiento, un cambio de proveedor de materias primas y material de envase, etc. ¿Se realizan nuevos estudios de estabilidad?		Mayor
10.29.8	¿Se documentan apropiadamente estos nuevos estudios?		Crítico
10.29.9	¿Se realizan evaluaciones y conclusiones de cada uno de los estudios de estabilidad?		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

ANEXO No. 4
GUIA DE INSPECCIÓN DE BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA PARA PRODUCTOS FOTOTERAPEUTICOS ESTERILES

Numeral	ITEM A EVALUAR	SI/NO/ NA	CRITERIO
1	CONTROL DE CALIDAD		
1.1	¿El test de esterilidad al producto fitoterapéutico terminado es considerado como el último ensayo en una serie de controles para asegurar la esterilidad?		Crítico
1.2	¿La prueba de esterilidad esta validada por producto?		Crítico
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 con el riesgo de contaminación?		Crítico
1.4	¿Para los productos llenados asépticamente las muestras son tomadas al principio, mitad, final y durante las interrupciones del proceso de llenado?		Crítico
1.5	¿Para los productos fitoterapéuticos esterilizados terminalmente por calor húmedo o seco, las muestras tomadas incluyen el punto más frío del sistema de esterilización?		Crítico
1.6	¿Para el caso de productos con esterilización terminal, el ciclo de esterilización se encuentra validado?		Crítico
1.7	¿Para el caso de productos procesados asépticamente, el llenado aséptico validado se realiza al menos cada seis meses?		Crítico
1.8	¿Se encuentran disponibles los registros de fabricación de los lotes para ejecución de las validaciones de llenado aséptico que incluyan la forma farmacéutica en las presentaciones a ser manufacturadas?		Crítico
1.9	¿Existen registros de los monitoreos de las condiciones ambientales, de superficie y personal del área de llenado para cada lote de fabricación?		Mayor
1.10	¿Cuál farmacopea oficialmente adoptada en Colombia es utilizada como referencia para la validación y ejecución de la prueba de esterilidad?		Informativo
1.11	¿La liberación del producto se realiza de manera tradicional o se utiliza liberación paramétrica conforme a los requerimientos de las farmacopeas oficiales en Colombia y lo aceptado en el registro sanitario?		Mayor
1.12	¿Cuándo se utiliza liberación paramétrica cuenta con los registros de validación de procesos y de seguimiento del proceso de manufactura?		Crítico
1.13	¿En el caso de resultados de análisis por fuera de especificaciones, se realiza la investigación y se toman las acciones correctivas necesarias?		Mayor
1.14	¿En caso de utilizar métodos alternativos a los de las farmacopeas, los mismos se encuentran validados, justificados, autorizados?		Crítico
1.15	¿En caso de utilizar métodos microbiológicos rápidos para el reemplazo de los métodos microbiológicos tradicionales, por ejemplo, para el agua, medio ambiente o la carga biológica, los mismos se encuentran validados y existe una evaluación comparativa del método rápido contra el método farmacopeico?		Crítico
2	SANITIZACIÓN		
2.1	¿Existe procedimiento escrito para sanitización de las áreas limpias, el cual establece los tipos de limpieza empleados?		Mayor
2.2	¿Usan más de un tipo de agente sanitizante para la desinfección?		Mayor
2.3	¿Existe programa escrito para la sanitización de las áreas limpias, se establece su frecuencia y se llevan registros?		Mayor
2.4	¿Se realiza monitoreo microbiológico frecuente para identificar las cepas emergentes de microorganismos contra los cuales el procedimiento de limpieza es ineficaz?		Crítico
2.5	¿El programa de desinfección incluye un agente esporicida?		Crítico
2.6	¿Los procedimientos de limpieza se encuentran validados al menos con tres lotes?		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

2.7	¿En la validación del proceso de limpieza fue considerada la remoción de los agentes desinfectantes y las concentraciones residuales de los mismos?		Crítico																									
2.8	¿Qué tipo de agentes sanitizantes utilizan? Nota: La luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química.		Informativo																									
2.9	¿Los detergentes y desinfectantes son monitoreados microbiológicamente?		Mayor																									
2.10	¿Las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes se guardan en recipientes previamente limpios?		Mayor																									
2.11	¿Para las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes, está establecido el periodo de almacenamiento?		Mayor																									
2.12	¿Las soluciones preparadas de los detergentes y desinfectantes utilizados en las áreas grado A y B son esterilizadas antes de su uso?		Crítico																									
2.13	¿Para la descontaminación de los lugares de difícil acceso de las áreas limpias, los agentes sanitizantes son aplicados por aspersión?		Informativo																									
2.14	¿Las áreas sanitizadas se encuentran dentro de los límites microbiológicos recomendados descritos en la siguiente tabla? Límites recomendados para la contaminación microbiológica ^a <table border="1" data-bbox="370 949 1166 1206"> <thead> <tr> <th>Grado</th> <th>Muestra de aire (UFC/m³)</th> <th>Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) (UFC/4 horas)^b</th> <th>Placas de contacto (diámetro 55 mm) (UFC/placa)</th> <th>Guante (5 dedos) UFC/gautes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>25</td> <td></td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>200</td> <td>100</td> <td>50</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2011. UFC: Unidades formadoras de colonia ^a Son límites promedio ^b Las placas de sedimentación deben ser expuestas mínimo 4 horas</p>	Grado	Muestra de aire (UFC/m ³)	Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) (UFC/4 horas) ^b	Placas de contacto (diámetro 55 mm) (UFC/placa)	Guante (5 dedos) UFC/gautes	A	< 1	< 1	< 1	< 1	B	10	5	5	5	C	100	50	25		D	200	100	50			Crítico
Grado	Muestra de aire (UFC/m ³)	Placas de sedimentación (diámetro 90 mm) (UFC/4 horas) ^b	Placas de contacto (diámetro 55 mm) (UFC/placa)	Guante (5 dedos) UFC/gautes																								
A	< 1	< 1	< 1	< 1																								
B	10	5	5	5																								
C	100	50	25																									
D	200	100	50																									
2.15	¿En las áreas donde se efectúan operaciones en condiciones asépticas se realiza monitoreo de acuerdo al grado de limpieza?		Mayor																									
2.16	¿Cuál es el método de monitoreo microbiológico utilizado: hisopo, placas de contacto, placas de sedimentación, muestreador de aire? ¿Las especificaciones se encuentran acorde al método utilizado?		Mayor																									
2.17	¿El método de muestreo asegura la no contaminación de las áreas y del producto?		Crítico																									
2.18	¿Los resultados del muestreo microbiológico son tenidos en cuenta para la liberación del lote fabricado?		Crítico																									
2.19	¿Las superficies y el personal son monitoreados después de operaciones críticas?		Mayor																									
2.20	¿Están definidos los límites de alerta y de acción para la contaminación microbiológica en condiciones de operación para superficies, personal y ambiente? ¿Estos límites de alerta y acción son establecidos con base en los resultados del monitoreo microbiológico?		Mayor																									
2.21	¿Si los resultados exceden los límites de alerta definidos en las tendencias es iniciada una investigación y se toman las acciones correctivas de acuerdo con el procedimiento establecido?		Mayor																									
2.22	¿Cuál de las farmacopeas oficiales en Colombia o guía ISO es usada como referencia para la determinación de la contaminación microbiológica o por partículas para las superficies y áreas? ¿En caso de utilizar como referencia el sistema ISO, cual es la norma aplicada?		Informativo																									
3	MANUFACTURA DE PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS ESTERILES																											
3.1	¿Se encuentran clasificadas las áreas limpias para la preparación de productos estériles?		Crítico																									
3.2	¿La clasificación de las áreas de acuerdo a su estado de limpieza es realizada de acuerdo con la norma ISO 14644 para la determinación de la concentración de partículas en el ambiente, (determinación de		Crítico																									

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	número de locaciones a muestrear, cálculo del volumen de la muestra y la evaluación de la clasificación a partir de los datos obtenidos)?																																											
3.3	¿Las operaciones de manufactura se realizan en áreas clasificadas y acorde al riesgo de contaminación (por partículas viables y no viables) y al grado de limpieza que requiere cada operación de manufactura?		Crítico																																									
3.4	<p>Las áreas clasificadas se ajustan a las especificaciones de límites establecidos en la siguiente tabla:</p> <p>Concentraciones máximas de partículas en el aire</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Numero de partículas permitidas por m3</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Gra do</th> <th colspan="2">En reposo^a</th> <th colspan="3">En operación^b</th> </tr> <tr> <th>0.5 µm</th> <th>5 µm</th> <th>Microorganismos Viables</th> <th>0.5 µm</th> <th>5.0 µm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3520</td> <td>20</td> <td><1</td> <td>3520</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3520</td> <td>29</td> <td>5</td> <td>352000</td> <td>2900</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352000</td> <td>2900</td> <td>100</td> <td>3520000</td> <td>29000</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3520000</td> <td>29000</td> <td>500</td> <td>No definida</td> <td>No definida</td> </tr> </tbody> </table> <p>Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2011.</p> <p>^a El estado "en reposo" es la condición donde la instalación está completa con el equipo instalado y operando acorde a las condiciones establecidas por el laboratorio y el proveedor, pero sin personal presente.</p> <p>^b El estado "en operación" es la condición en donde la instalación funciona en modo operativo definido y con el número de personal especificado presente. Las áreas y los sistemas de control ambiental asociados deben ser diseñados para alcanzar tanto las condiciones "en reposo" como "en Operación".</p>	Numero de partículas permitidas por m3						Gra do	En reposo ^a		En operación ^b			0.5 µm	5 µm	Microorganismos Viables	0.5 µm	5.0 µm	A	3520	20	<1	3520	20	B	3520	29	5	352000	2900	C	352000	2900	100	3520000	29000	D	3520000	29000	500	No definida	No definida		Crítico
Numero de partículas permitidas por m3																																												
Gra do	En reposo ^a		En operación ^b																																									
	0.5 µm	5 µm	Microorganismos Viables	0.5 µm	5.0 µm																																							
A	3520	20	<1	3520	20																																							
B	3520	29	5	352000	2900																																							
C	352000	2900	100	3520000	29000																																							
D	3520000	29000	500	No definida	No definida																																							
3.5	¿El conteo de partículas (viables y no viables) de las áreas limpias es llevado a cabo en condiciones de reposo y de operación?		Crítico																																									
3.6	¿Para la manufactura de productos estériles cuentan con cuatro grados de áreas limpias? ¿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? ¿La velocidad del aire en dichas estaciones es homogénea entre 0.36 y 0.54 m/s? ¿La prueba se realiza en una posición definida entre 15 y 30 cm de la superficie del filtro terminal o del sistema de distribución de aire y la velocidad en el punto de trabajo es mayor o igual 0.36 m/s basados en la guía ISO 14644 vigente?		Crítico																																									
3.7	¿La uniformidad y la eficacia del flujo unidireccional del aire esta soportada en pruebas visuales?		Crítico																																									
3.8	¿El área circundante al área de preparación y llenado aséptico (grado A) corresponde a grado (B)?		Crítico																																									
3.9	¿Los procesos y etapas menos críticas del proceso de manufactura de productos estériles se llevan a cabo en áreas Grado C y D? Como por ejemplo cuando el producto no está directamente expuesto ¿es decir la conexión aséptica con conectores asépticos en un sistema cerrado?		Mayor																																									
3.10	¿Qué rango de velocidad del flujo unidireccional de aire fue encontrado en los aisladores asépticos? ¿Si se dispone de aisladores asépticos se tienen los protocolos y reportes de calificación de instalación, operación y desempeño? ¿Los parámetros de trabajo son acordes a la criticidad de las operaciones y productos que se manipulan?		Crítico																																									
3.11	¿Cuáles son los niveles de filtración de las unidades manejadoras que asisten a las áreas limpias?		Informativo																																									
3.12	¿Los procesos de llenado aséptico y manejo de condiciones asépticas son llevados a cabo en zonas grado A?		Crítico																																									
3.13	¿Las zonas grado A son obtenidas por sistemas de flujo laminar?		Crítico																																									
3.14	¿Se realizó la determinación del número de cambios de aire por hora de áreas limpias de los grados B, C y D?		Crítico																																									
3.15	¿El límite de cambios por hora corresponde a no menos de 20 cambios por hora para grados B, C y D o el número de cambios de		Crítico																																									

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	hora es el adecuado para el tamaño del área de trabajo, equipos y personal presente en ella y está correctamente justificado?		
3.16	¿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?		Crítico
3.17	¿La prueba de fugas se realiza teniendo en cuenta tanto la superficie filtrante como el marco de los filtros?		Crítico
3.18	¿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?		Mayor
3.19	¿La reparación u obturación de las perforaciones de los filtros HEPA es permitido siempre que el tamaño de las reparaciones y los procedimientos sigan las recomendaciones de la norma ISO 1822?		Crítico
3.20	¿Las áreas limpias donde se encuentran instalados los equipos están clasificados de acuerdo con la norma ISO 14644?		Mayor
3.21	¿Los resultados de los estudios de clasificación son claramente diferenciados de los resultados del monitoreo ambiental rutinario de los procesos en operación?		Mayor
3.22	¿Para la clasificación de las áreas Grado A, el volumen de aire tomado corresponde a lo contemplado a la guía ISO 14644?		Crítico
3.23	¿Para la clasificación del área grado A se toma como referencia el límite de partículas mayores o iguales a 0,5 y 5 micrómetros?		Crítico
3.24	¿Para áreas Grado B (en reposo) la clasificación de partículas en el aire es ISO 5 para ambos tamaños de particular considerados?		Crítico
3.25	¿Para áreas Grados C en reposo es ISO 7 y en operación la clasificación de partículas en el aire es ISO 8?		Crítico
3.26	¿El número mínimo de puntos de muestreo y el tamaño de la muestra está basado de acuerdo con la guía ISO 14644?		Crítico
3.27	¿Para los grados inferiores (C) y (D) en operación y en reposo el volumen de la muestra por locación es de al menos dos litros y los tiempos de muestreo por locación son de al menos un minuto?		Crítico
3.28	¿Los contadores de partículas portátiles tienen una tubería de tramo corto para el muestreo acorde a la guía ISO 14644?		Crítico
3.29	¿Para los sistemas de flujo de aire unidireccional se utilizan los muestreadores isocinéticos?		Crítico
3.30	¿Para la clasificación de áreas en condiciones de operación se toman como referencia la norma ISO 14644 y se aplican las pruebas en ellas recomendadas para demostrar el cumplimiento continuo de la clasificación de área?		Crítico
3.31	¿El conteo de partículas en las condiciones de reposo se realiza después de una limpieza superficial y alrededor de 15 a 20 minutos después de terminado los procesos de operación?		Crítico
3.32	¿El conteo de partículas en las condiciones de operación para Grado A se mantiene en el área circundante a la de llenado?		Crítico
3.33	¿El contenido de partículas es monitoreado rutinariamente en las diferentes áreas limpias y dispositivos independientes de tratamiento de aire durante el proceso de operación (como cabinas de flujo laminar)? y ¿Las locaciones monitoreadas son elegidas en un estudio formade análisis de riesgo?		Crítico
3.34	¿Para zonas grado A el monitoreo de partículas se realiza durante toda la duración de los procesos críticos de fabricación incluyendo el montaje de los equipos salvo en aquellos casos donde el contador pudiera dañarse por contaminantes provenientes del proceso o presentar riesgos? ¿En tales casos el monitoreo se realiza durante las operaciones de puesta a punto de equipos antes de la exposición del contador de partículas al riesgo de contaminación?		Crítico
3.35	¿Durante la simulación de procesos se realiza monitoreo de partículas viables y no viables?		Crítico
3.36	¿En las áreas grado A el monitoreo de partículas es realizado en una frecuencia y tamaño de muestra tales que todas las intervenciones, eventos transitorios y cualquier falla del sistema pueda ser		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	registrado? ¿Cuentan con alarmas que se activen en caso de exceder los límites de alerta?		
3.37	¿Están definidos los criterios para aceptar resultados de tamaño de partícula mayores a 5 micras en el punto de llenado cuando el proceso está en curso?		Mayor
3.38	¿Para las áreas grado B el monitoreo de partículas viables y no viables es realizado con una frecuencia y un tamaño de muestra, de tal manera que se detecten los cambios en el sistema y el deterioro del mismo y se tomen las medidas necesarias en caso de que se excedan los límites de alerta?		Crítico
3.39	¿El sistema de conteo de partículas está conformado por contadores independientes o por sistemas combinados?		Informativo
3.40	¿El tamaño de muestra usado para el propósito de monitoreo es funcional y depende de la velocidad del flujo de muestreo usado por sistema?		Mayor
3.41	¿El monitoreo de contenido de partículas para las áreas Grado C y Grado D en operación es llevado a cabo en base en la administración del riesgo?		Crítico
3.42	¿Los límites de alerta y acción están definidos con base en la naturaleza de las operaciones llevadas a cabo? ¿Se sigue la frecuencia recomendada de limpieza? ¿La temperatura y humedad no interfiere en los parámetros de limpieza?		Crítico
3.43	¿Se consideran los monitoreos microbiológicos después de la validación de los sistemas o después de la limpieza y desinfección?		Mayor
3.44	¿Están establecidos los límites de alerta y de acción para el conteo de partículas viables y no viables durante la operación?, ¿Los límites de alerta están fijados de manera apropiada como resultado de los monitores de partículas? y ¿Se evalúa la tenencia del monitoreo de ambientes e instalaciones?		Mayor
3.45	¿Si los resultados del monitoreo exceden los límites definidos se inicia una investigación y se toman las acciones correctivas, lo anterior de acuerdo con el procedimiento establecido?		Mayor
3.46	¿En caso de resultado por fuera de especificaciones, se realiza la investigación y se toman las acciones correctivas necesarias de acuerdo a procedimiento establecido?		Mayor
3.47	¿Las condiciones particuladas en "estado de reposo" son alcanzadas en ausencia del personal operativo, luego de un breve periodo de "limpieza" o tiempo de recuperación" por ejemplo de alrededor de 15 a 30 minutos, dicho "tiempo de recuperación" se determina de acuerdo a lo establecido en la guía ISO 14644?		Mayor
4	PRODUCTOS DE ESTERILIZACIÓN TERMINAL		
4.1	¿Los componentes de la mayoría de estos productos son alistados por lo menos en área grado D?		Crítico
4.2	¿Si los componentes (son susceptibles de un alto riesgo de contaminación microbológica) la preparación o alistamiento es realizada por lo menos en área grado C?		Crítico
4.3	¿El llenado de productos para la esterilización terminal se realiza al menos en áreas grado(C)		Crítico
4.4	¿El llenado de productos para esterilización terminal que se realiza en las condiciones de baja velocidad de operación, o si es expuesto por algunos segundos antes del sellado se realiza en áreas grado (A) y con ambiente circulante al menos grado C?		Crítico
4.5	¿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?		Crítico
5	PREPARACIONES ASEPTICAS		
5.1	¿Los materiales después del lavado son manejados en ambientes al menos grado (D)?		Crítico
5.2	¿La manipulación de materias primas 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?		Crítico
5.3	¿La preparación de las soluciones para ser esterilizadas por filtración son realizadas al menos en ambiente grado (C)?		Críticos

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

5.4	¿Si las soluciones no son sometidas a filtración esterilizante, la preparación de los materiales y productos es realizada en ambiente grado (A) con ambiente circundante grado (B)?		Crítico
5.5	¿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)?		Crítico
5.6	¿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)?		Crítico
5.7	¿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 no es filtrado subsecuente?		Crítico
6	PROCESAMIENTO		
6.1	¿Se toman las precauciones para minimizar la contaminación durante todas las etapas del proceso incluyendo las etapas previas a la esterilización?		Crítico
6.2	¿La validación de procesamiento aséptico se realiza utilizando un medio nutritivo?		Crítico
6.3	¿El medio nutritivo estéril usado es equivalente a la forma farmacéutica del producto, cumple además con criterios la traslucidez, no selectivo, filtrable e idoneidad para la esterilización del mismo? ¿Además, se tienen en cuenta el tipo y clase de gases que entran en contacto con el producto dentro de los procesos de manufactura y su influencia en los medios nutritivos?		Crítico
6.4	¿La validación del procesamiento aséptico simula todos los procesos rutinarios de fabricación, lo más fiel posible? Para procesos como liofilización, preparación de suspensiones estériles, entre otras, ¿deben ser incluidas dentro de la simulación de tal forma que no se afecten las propiedades del medio nutritivo utilizado?		Crítico
6.5	¿La validación del proceso aséptico incluye tres simulaciones consecutivas satisfactorias?		Crítico
6.6	¿El ensayo de la simulación del proceso aséptico 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?		Crítico
6.7	¿Cuándo no se han realizado modificaciones significativas, se ejecuta periódicamente la simulación como mínimo con una corrida?		Crítico
6.8	¿El número de envases llenados asépticamente durante la validación de llenado aséptico es suficiente para asegurar la validez de la evaluación?		Crítico
6.9	¿El número de unidades envasadas en la validación de llenado aséptico para lotes comerciales menores a 5000 unidades es al menos igual al tamaño del lote comercial?		Crítico
6.10	¿Los resultados en las pruebas de llenado aséptico se ajustan a lo establecido en los lineamientos del informe 45 de la OMS en relación al número de unidades envasadas, así como a los criterios de aceptación? Cuando se llenan menos de 5000 unidades, no se deben encontrar unidades contaminadas. Cuando se llenan entre 5000 y 10000 unidades: - Si se encuentra una unidad contaminada, se debe realizar su investigación, considerando repetir la prueba. - Si se encuentran dos unidades contaminadas es causa de revalidación seguida de una investigación. Cuando se llenan más de 10000 unidades:		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	<ul style="list-style-type: none"> - Si se encuentra una unidad contaminada, se debe realizar su investigación. Si se encuentran dos unidades contaminadas es causa de revalidación seguida de una investigación. - Si se encuentran dos unidades contaminadas es causa de revalidación seguida de una investigación. 		
6.11	¿Para cualquier tamaño de lote, si se encuentran contaminaciones microbiológicas esporádicas en los muestreos ambientales se realiza una investigación? ¿Cuándo estas contaminaciones microbiológicas, son frecuentes se incluye el impacto potencial del aseguramiento de la esterilidad a lotes manufacturados desde el último llenado aséptico exitosamente realizado?		Crítico
6.12	¿Se toman especiales cuidados para asegurar que la validación no comprometa los procesos rutinarios de producción?		Crítico
6.13	¿Se monitorea el cumplimiento de las especificaciones químicas y microbiológicas a los diferentes tipos de agua?		Crítico
6.14	¿El agua cumple con las especificaciones apropiadas para su uso acorde a las farmacopeas oficiales vigentes en Colombia?		Crítico
6.15	¿Se mantienen los registros de los monitoreos químicos y microbiológicos del agua y de cualquier acción tomada cuando se encuentran resultados por fuera de especificación?		Mayor
6.16	¿Las actividades en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas son mantenidas al mínimo?		Mayor
6.17	¿El movimiento del personal en las áreas limpias, en especial durante las operaciones asépticas es controlado y metódico?		Mayor
6.18	¿Las condiciones de temperatura y humedad son cómodas para personal operativo?		Mayor
6.19	¿Está restringida la presencia de los materiales y recipientes que desprenden partículas en áreas limpias y prohibidas en especial durante el proceso aséptico?		Crítico
6.20	¿Después de la limpieza final de los componentes, los contenedores de producto intermedio y equipos son manipulados de tal manera que no se contaminen?		Mayor
6.21	¿El estado del procesamiento, los componentes, producto intermedio, contenedores y equipos están adecuadamente identificados?		Mayor
6.22	¿Esta validado el tiempo de almacenamiento de los componentes, contenedores de productos intermedios y equipos después de ser esterilizados antes del uso? ¿Así como validado el tiempo entre las etapas de lavado y secado; secado y esterilización?		Crítico
6.23	¿El tiempo entre el inicio de la preparación de la solución y su esterilización es tan corto como sea posible y sin demoras evitables?		Mayor
6.24	¿Están definidos los tiempos máximos permitidos entre el inicio de la preparación de la solución y su esterilización para cada producto? ¿Para definir dicho tiempo se tuvo en cuenta la composición del producto y el método de almacenamiento?		Crítico
6.25	¿Los gases o productos utilizados como purga o recubrimiento (espacio de cabeza) son pasados a través de filtros esterilizantes? ¿se demuestra su esterilidad y se monitorea?		Crítico
6.26	¿La biocarga del producto es monitoreado antes de su esterilización?		Crítico
6.27	¿Está definido el límite de la biocarga del producto antes de su esterilización?		Mayor
6.28	¿Las salidas de presión de los contenedores de soluciones acuosas están protegidas?		Crítico
6.29	¿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? ¿Para algunas circunstancias son usados otros procedimientos para el ingreso de los materiales estériles y de los materiales (triple envoltorio)?		Mayor

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

6.30	¿Se valida la eficacia de los sistemas nuevos de procesado y esa validación se repite a intervalos regulares o cuando se ha realizado un cambio importante en los procesos o equipos?		Mayor
6.31	ESTERILIZACION		
6.31.1	¿Qué tipo de método de esterilización utiliza y por qué?		Informativo
6.31.2	¿Se realiza esterilización terminal en el producto terminado a menos que las características del producto determine otro método de esterilización? ¿Es justificado?		Crítico
6.31.3	¿Existen especificaciones microbiológicas para los materiales de partida y éstas son las mínimas posibles?		Crítico
6.31.4	¿Se monitorea la biocarga para los materiales de partida antes de la esterilización cuando se requiere?		Mayor
6.31.5	¿Se cuenta con los soportes para definir las especificaciones microbiológicas de los materiales de partida?		Mayor
6.31.6	¿Todos los procesos de esterilización se encuentran validados?		Crítico
6.31.7	¿El método de esterilización es acorde a las farmacopeas oficiales en Colombia o desarrollo propio? Nota: Se debe tener en cuenta que el método de Irradiación Ultra Violeta (UV), no es aceptable como un método de esterilización.		Informativo
6.31.8	¿El método de esterilización adoptado es adecuado para el producto?		Crítico
6.31.9	¿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?		Crítico
6.31.10	¿La eficacia del método de esterilización incluye la medición de indicadores físicos e indicadores biológicos cuando sea adecuado?		Mayor
6.31.11	¿La validación del proceso de esterilización es verificada a intervalos establecidos, al menos una vez al año y cuando se han introducido cambios importantes en los equipos? ¿Disponen de los registros respectivos?		Crítico
6.31.12	¿Están definidos los ciclos de esterilización para cada uno de los materiales y se evalúa su eficacia?		Crítico
6.31.13	¿Están definidos y validados los diferentes patrones de carga para esterilización?		Mayor
6.31.14	¿Los indicadores biológicos son utilizados como un método adicional de monitoreo de las condiciones de esterilización?		Mayor
6.31.15	¿Los indicadores biológicos son almacenados acorde a las recomendaciones del fabricante?		Mayor
6.31.16	¿La calidad de los indicadores biológicos es verificada mediante el uso de controles positivos?		Mayor
6.31.17	¿Si se utilizan indicadores biológicos se toman precauciones para evitar que sean causa de contaminación microbiológica?		Mayor
6.31.18	¿Esta implementado un método para diferenciar los productos que han sido esterilizados de los que no han sido?		Crítico
6.31.19	¿Esta implementado un método para identificar cada canasta, bandeja u otro tipo de transportador con el nombre del material, número de lote y la indicación si ha sido o no esterilizado?		Crítico
6.31.20	¿Utilizan otros tipos de indicadores (cinta de autoclave) para demostrar que un lote o sub lote ha sido esterilizado, sin embargo, estos no son tenidos en cuenta como prueba de esterilidad real?		Mayor
6.31.21	¿Los registros de cada ciclo de esterilización están disponibles?		Crítico
6.31.22	¿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?		Crítico
6.31.23	¿Se establece cada patrón de carga y se valida?		Crítico
6.32	ESTERILIZACIÓN TERMICA		
6.32.1	¿Disponen de registros para cada ciclo de esterilización térmica?		Crítico
6.32.2	¿Los instrumentos de medición utilizados para el registro de cada ciclo de esterilización (Temperatura y tiempo u otros), tienen la precisión y exactitud adecuadas y cubren los rangos de trabajo rutinarios?		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

6.32.3	¿Se ha determinado el punto más frío de la cámara del equipo de esterilización?		Crítico
6.32.4	¿Durante el ciclo de esterilización es colocado el sensor en el punto más frío de la cámara cargada? ¿Dicha medición es verificada contra la temperatura indicada por una segunda sonda en el mismo punto?		Crítico
6.32.5	¿La carta del registro de tiempo y temperatura del ciclo de esterilización impresa del equipo forma parte del Batch record?		Mayor
6.32.6	¿Se usan testigos de esterilización químicos o biológicos? Mas no son tomados como reemplazo de controles físicos		Mayor
6.32.7	¿Se tiene definido para cada tipo de carga el tiempo que tarda toda la carga en alcanzar la temperatura requerida para empezar el ciclo de esterilización?		Mayor
6.32.8	¿Si durante la etapa de enfriamiento del ciclo de esterilización se utiliza algún tipo de fluido o gases, se toman las precauciones para evitar que la carga se contamine por éstos? ¿El fluido es esterilizado previamente para su uso?		Mayor
6.33	ESTERILIZACIÓN POR CALOR HUMEDO		
6.33.1	¿Qué tipo de materiales y productos son esterilizados por esta técnica?		Informativo
6.33.2	¿Se monitorean las condiciones de la temperatura y la presión en los ciclos de esterilización?		Crítico
6.33.3	¿Si se requiere el instrumento de registro de la temperatura es independiente del utilizado como control del equipo?		Mayor
6.33.4	¿Se utilizan sistemas de control y monitoreo automatizados?		Mayor
6.33.5	¿Estos sistemas se encuentran validados?		Crítico
6.33.6	¿se utiliza un indicador de temperatura independiente del equipo esterilizador?		Mayor
6.33.7	¿Existe sistema de alertas sobre las fallas ocurridas durante el ciclo y estas son registradas por el operario?		Crítico
6.33.8	¿Se comparan las cartas o registros de los instrumentos o diferentes sensores durante el proceso de esterilización?		Mayor
6.33.9	¿Se registra la temperatura del punto cercano al drenaje durante todo el proceso de esterilización cuando existe drenaje en el fondo de la cámara?		Mayor
6.33.10	¿Si el ciclo de esterilización tiene una fase de vacío se realiza periódicamente la prueba de fuga en la cámara?		Mayor
6.33.11	¿Los materiales a esterilizar con excepción de los productos envasados en recipiente herméticamente sellados son envueltos en materiales que permitan la eliminación del aire y la penetración de vapor pero que impidan la recontaminación de estos después de la esterilización?		Crítico
6.33.12	¿Disponen de registros para demostrar que todas las partes de la carga que se encuentran en contacto con el agua o vapor saturado alcanzan las condiciones de temperatura y tiempo durante todo el ciclo de esterilización?		Mayor
6.33.13	¿Se realizan pruebas periódicamente con el fin de verificar la calidad del vapor empleado en los ciclos de esterilización y asegurar que este no contiene aditivos en un nivel que pueda causar contaminación a los productos o los equipos sometidos a esterilización?		Mayor
6.34	ESTERILIZACION POR CALOR SECO		
6.34.1	¿Qué tipo de materiales y productos son esterilizados por esta técnica?		Informativo
6.34.2	¿Este método de esterilización es utilizado principalmente para líquidos no acuosos y polvos secos?		Crítico
6.34.3	¿Se monitorean las condiciones de la temperatura y el tiempo en los ciclos de esterilización?		Crítico
6.34.4	¿La cámara del esterilizador por calor seco mantiene la presión positiva durante los ciclos y la circulación del aire dentro de la cámara?		Crítico
6.34.5	¿El aire que ingresa a la cámara es filtrado a través de filtros que retienen microorganismos (filtros HEPA)? ¿Cumplen con los requerimientos de calificación para aire grado A?		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

6.34.6	¿Si el ciclo de esterilización es con el propósito de remover pirógenos, dentro de las pruebas de validación se dispone del test de endotoxinas bacterianas?		Crítico
6.35	ESTERILIZACION POR RADIACION		
6.35.1	¿Qué tipo de materiales y productos son esterilizados por esta técnica?		Informativo
6.35.2	¿Esta técnica es segura para los materiales que se esterilizan?		Crítico
6.35.3	¿Disponen de los registros donde se asegure que el método no causa efectos perjudiciales sobre el material esterilizado?		Mayor
6.35.4	¿Disponen de los registros de validación por este método?		Crítico
6.35.5	Si la esterilización por radiación es contratada por un proveedor tercero, ¿Se dispone de los registros de verificación de este capítulo? ¿El proceso de esterilización se encuentra validado?		Crítico
6.35.6	¿Están especificadas las responsabilidades del operador de la planta de radiación en cuanto a la dosis correcta?		Mayor
6.35.7	¿Se miden durante el ciclo de esterilización las dosis de radiación aplicadas?		Crítico
6.35.8	¿Los dosímetros utilizados son independientes al dosímetro de control propio del equipo?		Crítico
6.35.9	¿El dosímetro indica una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto?		Crítico
6.35.10	¿Los dosímetros colocados en la carga aseguran el cubrimiento completo de la carga?		Crítico
6.35.11	¿Los dosímetros son utilizados dentro de la vigencia de su calibración?		Crítico
6.35.12	¿La absorbancia de los dosímetros es leída poco tiempo después de su exposición a la radiación?		Crítico
6.35.13	¿Los registros de esterilización por radiación hacen parte del Batch Record del producto?		Mayor
6.35.14	¿En la validación del proceso de esterilización se tuvo en cuenta la variación de la densidad de los paquetes y materiales?		Crítico
6.35.15	¿Cuentan con procedimientos para prevenir la confusión entre materiales irradiados y no irradiados?		Crítico
6.35.16	¿Cada paquete cuenta con un indicador sensible a la radiación que indique si ha sido o no tratado con radiación?		Crítico
6.35.17	¿Los mismos no deben ser usados como indicadores del proceso de esterilización?		Crítico
6.35.18	¿Se tiene establecido el tiempo al que deben ser sometidas las diferentes cargas a la radiación, asegurando una esterilización efectiva?		Crítico
6.36	ESTERILIZACIÓN POR GASES		
6.36.1	¿Qué tipo de materiales y productos son esterilizados por esta técnica?		Informativo
6.36.2	¿Esta técnica es segura para los materiales que se esterilizan?		Crítico
6.36.3	¿Disponen de los registros donde se asegure que el método no causa efectos perjudiciales sobre el material y los productos esterilizados?		Crítico
6.36.4	¿En la validación del ciclo de esterilización se tiene en cuenta que el gas no produce efectos nocivos para los materiales y está definido el tiempo designado para la desgasificación de los materiales esterilizados?		Crítico
6.36.5	¿En la validación del ciclo de esterilización se tiene en cuenta que el gas no produce efectos nocivos para los materiales y está definido el tiempo designado para la desgasificación de los materiales esterilizados?		Crítico
6.36.6	¿Dentro de la validación disponen de los registros para demostrar que el tiempo de aireación es suficiente para reducir el gas residual a los límites aceptables?		Crítico
6.36.7	¿Dentro de las especificaciones de los materiales esterilizados por este método se encuentra incluidos los límites de gas residual?		Crítico
6.36.8	¿Para la validación se consideraron factores que pueden afectar el proceso, como la naturaleza de los mismos, cantidad y materiales de los paquetes?		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

6.36.9	¿Está establecido el tiempo de equilibrio del proceso entre los materiales, humedad y la temperatura antes de la exposición al gas?		Crítico
6.36.10	¿Cada ciclo de esterilización es monitoreado mediante el uso de indicadores biológicos, adecuadamente distribuidos y en número suficiente para cubrir toda la carga?		Crítico
6.36.11	¿Se toman precauciones para evitar la presencia de microorganismos que se depositan en los materiales tales como formas cristalinas o proteínas deshidratadas?		Crítico
6.36.12	¿Se anexan los registros de uso de indicadores en el Batch Record?		Crítico
6.36.13	¿Los indicadores biológicos son usados y almacenados acorde a lo establecido por su fabricante?		Mayor
6.36.14	¿El desempeño de los indicadores biológicos es verificado con controles positivos?		Mayor
6.36.15	¿Cada ciclo de esterilización dispone de los registros de presión, temperatura, humedad y concentración de gas? ¿Los anteriores registros hacen parte del Batch Record?		Crítico
6.36.16	¿Dentro del proceso de validación del ciclo de esterilización por este método, se tiene en cuenta las condiciones de almacenamiento de la carga esterilizada, el venteo para eliminación de los gases residuales y los productos de reacción con el fin de alcanzar los límites especificados?		Crítico
6.37	PROCESAMIENTO ASÉPTICO Y ESTERILIZACIÓN POR FILTRACIÓN		
6.37.1	¿El procesamiento aséptico asegura las condiciones de esterilidad de los diferentes componentes esterilizados?		Crítico
6.37.2	¿Las condiciones de operación previenen la contaminación microbiológica?		Crítico
6.37.3	¿Las condiciones ambientales, el personal, superficies críticas, procedimientos de transferencia de producto, materiales de envase, implementos empleados, garantizan que se mantiene la esterilidad durante el proceso aséptico?		Crítico
6.37.4	¿Qué tamaño nominal de poro tiene los filtros para asegurar la filtración esterilizante y como está conformado el sistema de filtración? ¿Como mínimo el tamaño de poro nominal del filtro final es 22 micras o menor? ¿Cualquier otro tamaño de poro nominal para la filtración esterilizante de soluciones esta validado acorde a todos los criterios definidos por las farmacopeas vigentes en Colombia?		Crítico
6.37.5	¿Los filtros y el sistema de filtración aseguran la retención de bacterias, hongos y cuando aplica como eliminan los virus y micoplasmas?		Crítico
6.37.6	¿La filtración final está cerca al proceso de llenado?		Crítico
6.37.7	¿Debido a la naturaleza del proceso se considera una segunda filtración antes del llenado? y ¿El segundo filtro se encuentra cerca al punto de llenado?		Crítico
6.37.8	¿El material de los filtros asegura que los mismos no sean fuentes de contaminación debido al desprendimiento de fibras? ¿Está prohibido el uso de filtros que contengan asbesto?		Crítico
6.37.9	¿En la validación del proceso se definió el tiempo de duración del proceso de filtración de un volumen determinado de solución y la diferencia de presión que debe ser mantenida durante la filtración y dichos valores son comparados en los procesos rutinarios?		Crítico
6.37.10	¿Los registros de las pruebas de integridad de los filtros y del tiempo de filtración, así como el diferencial de presión del proceso de llenado hacen parte de los registros de fabricación del lote del producto?		Crítico
6.37.11	¿Se realiza la prueba de integridad de los filtros después de uso? ¿Qué método utiliza?		Crítico
6.37.12	¿Los filtros se emplean por una sola vez?		Crítico
6.37.13	¿Si se usan más de una vez, está validada y documentada la frecuencia y criterios de cambio de filtros de esterilización?		Crítico
6.37.14	¿El material de construcción de los filtros al igual que los materiales de construcción de los sistemas de transferencia del producto		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

	asegura que no afectan el producto por adición o sustracción de sustancias?		
7	PERSONAL		
7.1	¿Está definido el número máximo de personas que pueden estar presentes en las áreas limpias durante los procesos asépticos?		Mayor
7.2	¿La inspección y controles son realizados desde fuera de las áreas donde se llevan a cabo los procesos asépticos?		Mayor
7.3	¿Existe programa de capacitación inicial y periódica para todo el personal incluyendo el que realiza las limpiezas, mantenimiento u otros, donde se incluya temas de la correcta manufactura de productos estériles, higiene, conocimientos básicos de microbiología, entre otros?		Crítico
7.4	¿El personal visitante es instruido y supervisado en el caso de ingresar a las áreas limpias?		Crítico
7.5	¿Está establecido un procedimiento de restricción para ingreso a las áreas de productos estériles del personal que trabaja en la manipulación de materiales? ¿Está establecido un procedimiento para la limpieza y descontaminación que debe ser seguido por dicho personal para permitir su ingreso?		Crítico
7.6	¿Están establecidas las normas de higiene y el personal esta instruido en las mismas?		Crítico
7.7	¿Se tienen estándares altos de higiene personal y de limpieza y el personal que participa en la fabricación de preparaciones estériles esta instruido en reportar cualquier situación que pueda causar proliferación de agentes contaminantes?		Crítico
7.8	¿Existe una persona responsable que tenga la competencia en la toma de acciones para prevenir los peligros de contaminación microbológica a causa del personal involucrado en el proceso?		Mayor
7.9	¿Se realizan exámenes médicos periódicos para evaluar la condición de salud a todo el personal involucrado en la fabricación de productos estériles?		Mayor
7.10	¿En el cambio y lavado se sigue un procedimiento escrito diseñado para reducir al mínimo la contaminación del área de almacenamiento de la ropa limpia o la disminución de contaminantes a otras zonas limpias?		Mayor
7.11	¿El tipo de ropa y la calidad de esta, es apropiada según el área de trabajo y el proceso a realizar? ¿El uso es adecuado de tal manera que proteja al producto contra la contaminación?		Mayor
7.12	¿Se encuentra restringido el ingreso de ropa de calle a los vestuarios destinados a ropa usada en áreas grado (B) y (C)?		Crítico
7.13	¿Los trabajadores de las áreas grado (A) y (B), son dotados de ropa limpia (esterilizada o desinfectada adecuadamente) para cada sesión de trabajo?		Crítico
7.14	¿Las máscaras y los guantes se cambian por lo menos cada sesión de trabajo?		Mayor
7.15	¿Está definida la frecuencia de la sanitización de los guantes durante las operaciones?		Mayor
7.16	¿El personal que trabaja en las áreas grado (A) y (B) usa gafas al menos sanitizadas o en su defecto previamente esterilizadas?		Crítico
7.17	¿Está restringido el ingreso de relojes, pulseras, joyas, cosméticos a las áreas limpias?		Crítico
7.18	¿La conformación del uniforme es acorde con el grado de limpieza del área respectiva para impedir la contaminación del producto?		Crítico
7.19	¿El uniforme para ser usado en áreas grado (D) incluye protectores para cabello, barba, o bigote, protectores de ropa, zapatos o cubre zapatos?		Crítico
7.20	¿Se toman las medidas apropiadas para evitar cualquier contaminación del exterior hacia el área limpia?		Crítico
7.21	¿El uniforme para ser usado en áreas grado (C) incluye protectores para cabello, barba, o bigote, uniforme de una sola pieza, el cual debe cubrir hasta la muñeca y la parte alta del cuello, zapatos o cubre zapatos apropiados?		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

7.22	¿El material del uniforme para áreas grado (C) evita el desprendimiento de fibras o partículas?		Crítico
7.23	¿El uniforme para ser usado en áreas grado (A) o (B) cumple las siguientes características: protectores para cabeza que cubra totalmente la barba o bigote, los bordes de este cobertor son introducidos dentro del cuello del traje o uniforme estéril de una sola pieza, el cual debe cubrir hasta la muñeca y la parte alta del cuello, una máscara para proteger al producto por desprendimiento de gotas de sudor o partículas del rostro, guantes estériles de material apropiado libres de polvos, calzado estéril o desinfectado, las mangas de los pantalones se introducen dentro del calzado y las mangas de la camisa son introducidas dentro de los guantes?.		Crítico
7.24	¿El material del uniforme para áreas grado (A) y (B) evita el desprendimiento de fibras o partículas y retiene partículas emitidas por el cuerpo del personal?		Crítico
7.25	¿La limpieza, el lavado y preparación antes de esterilización de las ropas a ser usadas en áreas limpias, garantiza que no se les adicione partículas contaminantes durante este proceso?		Mayor
7.26	¿La lavandería para este tipo de ropas se encuentra en instalaciones separadas?		Mayor
7.27	¿Los uniformes que se deterioran por el proceso de lavado y esterilización son retirados de su uso?		Mayor
7.28	¿Las operaciones de lavado y esterilización son realizadas de acuerdo con procedimientos estándares de operación?		Mayor
8	INSTALACIONES		
8.1	¿Las áreas grado (A) y (B) están diseñadas para que todas las operaciones sean observadas desde afuera?		Mayor
8.2	¿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?		Crítico
8.3	¿Las instalaciones tienen un número mínimo de estantes, anaqueles, equipos y repisas para evitar la acumulación de polvo y están libres de lugares que no puedan limpiarse? ¿Las puertas abatibles abren hacia el lado de alta presión y se cierran automáticamente? Nota: Se permiten excepciones basadas en el riesgo al medio ambiente y seguridad industrial y salud ocupacional.		Mayor
8.4	¿El diseño de las puertas evita espacios que no puedan limpiarse?		Crítico
8.5	¿En caso de existir cielorrasos falsos los mismos son sellados herméticamente?		Crítico
8.6	¿Las instalaciones de tuberías y ductos están instaladas de tal manera que no generen espacios de difícil limpieza? ¿Los accesorios y tuberías son de tipo sanitario y se evitan las conexiones de tuberías tipo rosca?		Mayor
8.7	¿No existen sumideros y drenajes en las áreas (A) y (B) donde se desarrollan operaciones asépticas? ¿En caso de haberse instalado están diseñadas, ubicadas y son mantenidas para minimizar el riesgo de contaminación microbiológica y cuentan con trampas con cierre de aire para evitar el reflujo?		Crítico
8.8	¿Los canales ubicados en el piso son de tipo abierto de fácil limpieza y están conectados con drenajes fuera del área?		Crítico
8.9	¿Los vestieres destinados al cambio de ropa están diseñados como esclusas de aire para separar las diferentes etapas del cambio?		Crítico
8.10	¿Los vestieres están dotados con sistema de ventilación de aire filtrado? ¿No hay un cambio de más de un grado entre las cámaras de aire? ¿Los vestuarios son diseñados de un tamaño suficiente para permitir la facilidad de cambio de ropa? ¿Los vestuarios están equipados con espejos para que el personal pueda confirmar el ajuste correcto de la ropa antes de abandonar el vestuario?		Crítico
8.11	¿Los productos fabricados requieren el uso de vestieres con entrada y salida independiente para las áreas limpias?		Informativo

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

8.12	¿Está restringida la presencia de lavamanos en áreas donde se desarrollan procesos asépticos y estos se ubican en los vestieres solamente, en donde se hace la primera etapa de cambio de ropa?		Crítico
8.13	¿Está establecido un mecanismo (interbloqueo) para evitar la apertura de puertas de las esclusas simultáneamente? ¿Está dotado de un sistema de alarmas visuales y/o sonoras para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez?		Crítico
8.14	¿Las áreas de trabajo mantienen una presión positiva con relación a las áreas de trabajo de menor clasificación mediante el suministro de aire?		Crítico
8.15	¿Las áreas adyacentes de diferente clasificación tienen un diferencial de presión entre 10 y 15 pascales aproximadamente?		Crítico
8.16	¿Para algunas operaciones es necesaria la descontaminación de las instalaciones y el tratamiento del aire extraído de las áreas limpias?		Crítico
8.17	¿Los patrones de corriente de aire no presentan riesgos de contaminación para los productos por partículas provenientes de personal y equipos?		Crítico
8.18	¿Se encuentra instalado un sistema de alarma que indique que hay fallas en el sistema de suministro de aire?		Crítico
8.19	¿Entre las áreas donde el diferencial de presión es importante están instalados medidores de diferenciales de presión y las lecturas son registradas regularmente?		Crítico
8.20	¿Está restringido el acceso a las zonas grado (A) de llenado por medio de barreras físicas?		Crítico
9	EQUIPOS		
9.1	¿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?		Mayor
9.2	¿Los equipos utilizados en el procesamiento de productos estériles son efectivamente esterilizados?		Crítico
9.3	¿Los equipos de las áreas limpias cuentan con servicios que permiten realizar la operación, el mantenimiento y la reparación desde fuera del área?		Informativo
9.4	¿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? y ¿El área es limpiada y desinfectada después de adelantar trabajos de mantenimiento y antes de reiniciar procesos?		Crítico
9.5	¿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?		Mayor
9.6	¿Disponen de la tecnología Soplado/Llenado/sellado (Blow/Fill/Seal, por su denominación en inglés)?		Informativo
9.7	¿El equipo cuenta con una ducha grado A (microambiente) donde se realiza el proceso de soplado, llenado y sellado? ¿Está calificada y monitoreada?		Crítico
9.8	¿El equipo es instalado al menos en un ambiente grado (C) cuando el proceso es aséptico o al menos en grado (D) cuando el producto lleva esterilización terminal?		Crítico
9.9	¿El equipo dispone de los protocolos de calificación de instalación, operación y desempeño?		Crítico
9.10	¿El equipo dispone de la validación de limpieza in situ (CIP, por sus siglas en inglés) y de esterilización in situ (SIP, por sus siglas en inglés) (cuando apliquen)?		Crítico
9.11	¿El ambiente donde se instaló el equipo cumple con los límites de partículas viables y no viables en reposo y de partículas viables en operación?		Crítico
10	ACABADO DE PRODUCTOS ESTERILES		
10.1	¿El método de cierre de los envases se realiza por métodos apropiados y se encuentra validado?		Crítico

Continuación de la resolución "Por la cual se establecen los Manuales de Buenas Prácticas de Manufactura para los productos fitoterapéuticos y sus Guías de Inspección"

10.2	¿Existe un procedimiento para el muestro y chequeo de la integridad del cierre de los envases?		Crítico
10.3	¿Los envases cerrados herméticamente al vacío son muestreados y analizados para determinar si el vacío se mantiene después de un tiempo predeterminado?		Crítico
10.4	¿Si la inspección es visual, se adecuan y controlan las condiciones de iluminación y fondo?		Crítico
10.5	¿Los inspectores son sometidos a inspecciones regulares de medición de su capacidad visual?		Mayor
10.6	¿Si a los inspectores les han formulado lentes los usan durante las actividades de inspección visual de producto?		Mayor
10.7	¿Está establecida la duración y frecuencia de los periodos de descanso para los inspectores de las actividades de inspección visual de producto? ¿Se registran?		Crítico
10.8	Si la inspección del producto es realizada con un método diferente del manual, ¿el proceso se encuentra validado y se realizan verificaciones periódicas del desempeño del equipo? ¿Están disponibles los registros de la validación de proceso y los registros de las verificaciones periódicas del desempeño del equipo?		Crítico