

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

ESPECIALIDADES MEDICINALES

Disposición 2672/99

Apruébase una Guía de Buenas Prácticas de Fabricación y Control para Productos Fitoterápicos, a fin de garantizar la calidad con que llegan al mercado tales productos, elaborados, importados y distribuidos de acuerdo con el régimen previsto por la Resolución N° 144/98-MSAS.

Bs. As., 26/5/99

VISTO la Ley 16.463; el Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93); la Resolución (M.S. y A.S.) N° 144/98; y

CONSIDERANDO:

Que la fiscalización de los establecimientos productores, importadores y distribuidores de medicamentos fitoterápicos, a través de inspecciones técnicas, constituye un mecanismo idóneo que contribuye a garantizar la calidad con que llegan al mercado tales productos elaborados, importados y distribuidos de acuerdo con el régimen previsto por la Resolución (M.S. y A.S.) N° 144/98.

Que dicha fiscalización debe cubrir aspectos relativos al cumplimiento de las regulaciones vigentes para medicamentos fitoterápicos, las condiciones de funcionamiento operativo y los sistemas de control de calidad utilizados por los establecimientos habilitados.

Que a esos efectos es necesario contar con una norma que permita ejercer la fiscalización del sector industrial involucrado con uniformidad de criterios, garantizando así la neutralidad, simetría e igualdad en el trato, propias del ejercicio del poder de policía sanitario.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en uso de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y de acuerdo con lo previsto en el art. 5° de la Resolución (M.S. y A.S.) N° 144/98.

Por ello;

EL DIRECTOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

Artículo 1° — Apruébanse las Prácticas Adecuadas para la Fabricación y Control de Calidad de los Medicamentos Fitoterápicos cuyo texto se agrega como ANEXOS I, II y III de la presente Disposición, formando parte de la misma.

Art. 2° — Las normas aprobadas por la presente serán de cumplimiento obligatorio en los establecimientos que realicen las actividades previstas en la Resolución (M.S. y A.S.) N° 144/98.

Art. 3° — Regístrese; comuníquese a quienes corresponda. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación en el Boletín Oficial. Cumplido; archívese PERMANENTE. — Pablo M. Bazerque.

ANEXO I

GUIA DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION Y CONTROL PARA PRODUCTOS FITOTERAPICOS

Sumario

Introducción

Definiciones

Capítulo 1	—Consideraciones generales
Capítulo 2	— Personal
Capítulo 3	— Plantas y edificios
Capítulo 4	—Equipos
Capítulo 5	— Higiene
Capítulo 6	— Documentación
6A	— Manual de producción
6B	— Documentación de lotes
Capítulo 7	— Archivo de registros y muestras
Capítulo 8	— Producción
8A	— Procedimientos de proceso
8B	— Materias primas
8C	— Productos intermedios y productos a granel
8D	— Productos terminados
8E	— Embalaje y rotulación
Capítulo 9	— Control y/o Garantía de Calidad
Capítulo 10	— Estudios de estabilidad
Capítulo 11	— Auto-inspección y auditoría de calidad
Capítulo 12	— Almacenamiento y distribución
Capítulo 13	— Reclamos y desvíos de calidad

Capítulo 14	— Retiros del mercado
Capítulo 15	— Materiales rechazados
Capítulo 16	— Devoluciones

INTRODUCCION

Las Buenas Prácticas de Fabricación y Control no son un elemento estático, todo lo contrario, son metodologías de trabajo susceptibles de una actualización continua.

La presente norma enmarca las prácticas y procedimientos de fabricación y comercialización que se deben aplicar para asegurar que las instalaciones, métodos y controles usados en la elaboración y venta de productos fitoterápicos sean adecuados para asegurar la calidad y estabilidad de los mismos.

Esta norma debe considerarse orientativa y puede adaptarse a las necesidades de cada establecimiento, siempre que ello no implique un detrimento de la calidad de los productos comercializados.

DEFINICIONES

Las definiciones siguientes se aplican a los términos utilizados en esta Guía. Pueden tener significados diferentes en otros contextos.

CALIBRACION: Conjunto de operaciones que establece, bajo condiciones específicas con la mayor exactitud posible, la relación entre los valores indicados por un instrumento de medida o sistema de medición y los correspondientes valores conocidos de un material de referencia.

CONTAMINACION CRUZADA: Contaminación de una materia prima, producto semielaborado o producto terminado, con otro material de otra partida o producto durante la elaboración.

CONTROL DURANTE EL PROCESO: Controles realizados durante la producción con el fin de vigilar y, si fuese necesario, ajustar el proceso con el objeto de asegurar que el producto cumpla con las especificaciones. El control de medio ambiente o del equipo puede también considerarse como parte del control durante el proceso.

CUARENTENA: Mantenimiento de las materias primas o del material de empaque o envase, o productos semielaborados, o productos a granel o terminados, identificados y separados, mientras se espera una decisión acerca de su autorización, rechazo o reprocesamiento.

DROGA VEGETAL: (según Resolución 144/98) plantas enteras o sus partes, molidas o pulverizadas (flores, frutos, semillas, tubérculos, cortezas, etc.) frescas o secas, así como los jugos, resinas, gomas, látex, aceites esenciales o fijos y otros componentes similares, que se emplean puras o mezcladas en la elaboración de medicamentos fitoterápicos.

ESPECIFICACIONES: Documento que describe las condiciones que deben reunir los productos o materiales usados y obtenidos durante la fabricación.

FABRICACION: Todas las operaciones que incluyan la adquisición de materiales y productos, producción, control de calidad, autorización de circulación, almacenamiento y transporte de productos terminados y los controles relacionados con estas operaciones.

FECHA DE REANALISIS: Fecha más allá de la cual, un lote de un producto, intermedio o materia prima, no puede ser usado sin un adecuado re-análisis previo.

FECHA DE VENCIMIENTO: Fecha después de la cual un lote de producto no puede ser utilizado como tal por no cumplir con las exigencias de calidad.

FRACCIONAMIENTO: Todas las operaciones que implican transformar un producto a granel en producto terminado, incluyendo el envasado y rotulado.

FORMULA MAESTRA: Un documento o conjunto de documentos que especifican las materias primas con sus cantidades y materiales de envase y que incluye una descripción de los procedimientos y precauciones que deben tomarse para producir una cantidad específica de un producto terminado, como también las instrucciones para y durante el proceso.

INGREDIENTE ACTIVO: Droga vegetal o su preparación con actividad terapéutica que compone el medicamento fitoterápico.

LOTE: Una cantidad definida de materia prima, material de envase, o producto terminado en un solo proceso 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.

MATERIA PRIMA: Droga vegetal o su preparación, con o sin actividad, empleada en la fabricación de medicamentos fitoterápicos, excluyendo los materiales de envase.

MARCADOR: constituyente químicamente definido de la droga vegetal, que puede servir para calcular la cantidad de droga vegetal o de sus preparaciones en el producto final.

MATERIAL DE ENVASE: Cualquier material, incluyendo el material impreso, empleado para el envasado de un medicamento fitoterápico, excluyendo todo envase exterior utilizado para el transporte. Los materiales de envase se consideran primarios cuando están destinados a estar en contacto directo con el producto y secundarios cuando no lo están.

MEDICAMENTOS FITOTERAPICOS: (según Resolución 144/98) los medicamentos definidos de acuerdo con el Artículo 1° inciso a) del Decreto N° 150/92, pero que no reúnen los requisitos establecidos para las especialidades medicinales o farmacéuticas definidas en el inciso d) del Artículo 1° de dicha norma, y que contengan como principio activo drogas vegetales puras y/o mezclas definidas de éstas y/o preparados de drogas vegetales, tradicionalmente usadas con fines medicinales y que no contengan

sustancias activas químicamente definidas o sus mezclas aun cuando fuesen constituyentes aislados de plantas, salvo en los casos que así se justifiquen.

NOMBRE CIENTIFICO: Nombre en latín actualizado de una droga vegetal que permite ubicarla taxonómicamente según normas internacionales reconocidas. Debe incluir Género, especie y autor. Cuando corresponda debe incluir Familia y taxa menores.

NUMERO DE LOTE: Una combinación bien definida de números y/o letras que identifique específicamente un lote en los rótulos, registro de lotes, certificados de análisis, etc.

PERSONA AUTORIZADA: La persona responsable de autorizar la liberación de los lotes del producto terminado para su venta o distribución, es el Director Técnico farmacéutico o quien éste designe.

PREPARADOS DE DROGAS VEGETALES: Productos obtenidos a partir de drogas vegetales (tinturas, extractos, digeridos u otros) donde se involucren procedimientos tales como extracción, destilación, purificación, secado. Cada preparado se considerará en su totalidad como un ingrediente activo. Los jugos, resinas, gomas, látex, aceites esenciales o fijos serán considerados como drogas vegetales de acuerdo a la definición (Art. 2º de la Resolución 144/98).

PROCEDIMIENTO: Conjunto de operaciones que deben ser realizadas, precauciones que deben ser adoptadas o medidas que deben ser aplicadas directa o indirectamente, en relación con la fabricación de un producto.

Deben estar escritas y debidamente autorizadas.

PRODUCTO A GRANEL: Todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento, hasta el envasado final, pero sin incluir este último.

PRODUCTO INTERMEDIO O SEMIELABORADO: Todo material parcialmente procesado que debe ser sometido a pasos posteriores de manufactura antes de convertirse en un producto a granel.

PRODUCTO DEVUELTO: Producto terminado enviado de vuelta al fabricante, acopiador o distribuidor correspondiente.

PRODUCTO TERMINADO: Producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el envase final y el rotulado.

REGISTROS: Documentos escritos que contienen la historia de cada lote, incluyendo la materia prima utilizada y que acrediten la ejecución de procedimientos o acciones relacionados con su fabricación y destino.

REPROCESADO: reelaboración de un producto de calidad inaceptable, a partir de una etapa definida de producción, de forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable por medio de una o más operaciones adicionales.

ROTULOS: a) Etiquetas de identificación de materias primas, productos semielaborados, productos a granel en cuarentena o autorizados. Estos rótulos deben incluir, nombre científico, nombre vulgar, parte de la planta, procedencia o etapa de elaboración según corresponda, fecha de vencimiento, y otros que se determine.

b) Identificación impresa, litografiada, pintada, grabada a fuego, a presión o calcada, aplicada directamente sobre equipos, recipientes contenedores, envoltorios o cualquier otro protector de envase primario y del secundario, si lo hubiere.

Los rótulos deben tener dimensiones adecuadas y ser de fácil lectura o comprensión.

c) Identificación de productos terminados con todos los datos requeridos en el Anexo III de la Disposición de Registro de medicamentos fitoterápicos.

VALIDACION: Acción documentada que demuestra que un procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema conduce realmente a los resultados previstos.

CAPITULO 1

Consideraciones generales

1.1 Las Prácticas aquí expuestas están dirigidas a su aplicación en Productos Fitoterápicos.

1.2 El fabricante y el Director Técnico deben elaborar los productos de forma tal que pueda garantizar que los mismos son seguros y adecuados para la finalidad pretendida, y que estén de acuerdo con los requisitos de calidad, identidad, seguridad, y pureza establecidos.

1.3 Las "Buenas Prácticas de Fabricación" delineadas y a seguir están destinadas a ser aplicadas en los procesos de fabricación (incluidos embalaje y rotulado) utilizados para la obtención de los productos, de manera tal de mantener las normas de calidad establecida para los mismos.

CAPITULO 2

PERSONAL

2.1 El fabricante debe emplear personal con la calificación y competencia necesarias para la producción y el control y/o garantía de calidad de los productos que elabora.

2.2 Debe contar con la cantidad adecuada de personal, apropiada para cumplir con los objetivos de la empresa.

2.3 El fabricante debe tener una organización definida, representada en un organigrama. Las responsabilidades individuales deben estar claramente definidas, registradas y difundidas, con una adecuada descripción de cargos, de manera de asegurarse que no haya brechas o superposiciones. Las responsabilidades de cada persona no deben ser tan extensas como para que exista algún riesgo de afectar la calidad.

2.4 El personal de todos los niveles orgánicos, deben estar entrenados adecuadamente para las tareas y responsabilidades que se le han asignado.

2.5 Deben tomarse medidas para asegurarse que ninguna persona afectada por ninguna enfermedad contagiosa o con lesiones expuestas en la superficie corporal, participe en alguna etapa de producción que involucre contacto directo con el producto.

CAPITULO 3

INSTALACIONES Y EDIFICIOS

3.1 Las instalaciones y edificios, incluida el área de equipos, deben ser de construcción apropiada. Los mismos deben proporcionar un entorno apropiado para las operaciones de fabricación y ser del tamaño adecuado para el uso al que están destinados. Los locales no deben contribuir a la confusión, ni a la contaminación cruzada, real o potencial, de los productos. Su distribución debe proporcionar una secuencia lógica de trabajo.

3.2 Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que ofrezcan la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales.

3.3 Para mantener condiciones higiénicas de trabajo, los edificios deberán incluir áreas adecuadas para el cambio de ropa, lavado, así como para comer, beber y fumar.

3.4 La iluminación, temperatura, humedad, ventilación y extracción deben ser adecuadas a fin de no afectar directa o indirectamente, tanto a los productos durante su fabricación y almacenamiento, como el funcionamiento correcto de los equipos.

3.5 Todas las instalaciones deber ser proyectadas de modo de evitar lugares de difícil limpieza.

3.6 Siempre que fuera posible el mantenimiento de las instalaciones debe hacerse fuera del área de fabricación.

CAPITULO 4

EQUIPOS

4.1 Los equipos de fabricación y/o fraccionamiento deben estar diseñados, construidos, ubicados y mantenidos de manera que:

a) sean apropiados para el uso a que están destinados;

b) faciliten su limpieza cuidadosa;

c) minimicen el riesgo de contaminación de productos y recipientes durante la producción;

d) posibiliten una operación eficiente y, de ser aplicable, confiable y validada.

4.2 Los equipos de producción no deben presentar riesgos para los productos. Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no deben ser reactivas, ni absorbentes, ni ceder ningún tipo de material, hasta tal punto que puedan influir en la calidad del producto.

4.3 Los equipos de producción y/o fraccionamiento y los de control deben ser limpiados, usados y mantenidos según instrucciones escritas específicas. Antes de comenzar la producción y/o fraccionamiento de otro producto, los equipos multipropósitos deberán ser limpiados cuidadosamente y controlado su estado de limpieza, deben guardarse registros apropiados de tales procedimientos.

4.4 De ser necesario, deberá demostrarse que los equipos utilizados para la producción y control, son aptos para llevar a cabo los procesos para los cuales fueron asignados.

4.5 Donde y cuando fuera necesario, debe haber sistemas para medir las variables durante el proceso. Los equipos de medición, registro y control, deberán ser calibrados y controlados a intervalos definidos por métodos apropiados. Deberán guardarse registros de estos controles.

4.6 Los equipos deben estar rotulados indicando su condición, por ejemplo en uso, fuera de uso, limpio, etc. Los equipos defectuosos deben ser reparados o eliminados lo antes posible. El mantenimiento y las reparaciones deberán documentarse.

CAPITULO 5

HIGIENE

5.1 Deben estar disponibles programas escritos de higienización. Los mismos deben incluir procedimientos escritos y validados para limpieza de locales y equipos, una norma de calidad para el agua, instrucciones de higiene para la fabricación y el manejo de bienes e instrucciones relativas a la Salud, práctica higiénicas y vestimentas del personal, así como procedimientos para deshacerse de materiales usados y residuos irrecuperables.

5.2 Estos programas deben implementarse a través del responsable de Control y/o Garantía de Calidad, insistiendo sobre ellos regularmente ante el personal involucrado y enfatizarse especialmente durante el adiestramiento continuo del mismo.

5.3 Deben utilizarse vestimentas y otros elementos protectores acordes con los procesos que se llevan a cabo.

5.4 En las áreas de fabricación, no se debe permitir comer, fumar ni realizar prácticas reñidas con la higiene.

CAPITULO 6

DOCUMENTACION

Una buena documentación constituye parte esencial de un sistema de garantía de calidad y, claramente escrita, evita errores de comunicación verbal y permite rastrear la historia del lote.

Las especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones, procedimientos y registros no deben tener errores ni enmiendas y deben estar disponibles por escrito y firmadas por los responsables que corresponda.

6A. DOCUMENTACION DE PRODUCCION

6.A.1. Deben estar disponibles instrucciones escritas que cubran cada etapa de producción y/o fraccionamiento, almacenamiento y control de calidad, y ser actualizadas cuando sea necesario.

6.A.2 Debe haber un Documento o conjunto de documentos de producción donde estén asentados por escrito las formuladas patrones, materia primas y los materiales de embalaje (calidad y cantidad), así como los procedimientos detallados de producción y control y/o garantía de calidad para cada producto. En lo posible, dicho manual deberá prepararse para un tamaño estándar de lote.

6.A.3. Personal idóneo y calificado en producción y control y/o garantía de calidad, debe ser el responsable del contenido y distribución dentro de la empresa, de los correspondientes documentos de Producción, de las instrucciones y fórmulas patrón. Estas fórmulas deben estar debidamente fechadas y firmadas.

6.A.4 La Documentación de Producción obsoleta debe ser reemplazada, pero archivarse como referencia. Las copias de estos documentos deben prepararse de forma tal que se evite cualquier posibilidad de error de transcripción.

6.A.5. Bajo ciertas circunstancias, por ejemplo en los primeros lotes de producción posteriores al desarrollo piloto, la documentación de Producción podría necesitar correcciones. Cualquier corrección debe estar formalmente autorizada y firmada por personal competente. El documento corregido debe ser reemplazado lo antes posible por uno nuevo.

6.B DOCUMENTACION DE LOTES

6.B.1 Para cada lote de producto intermedio o final, debe prepararse un registro de fabricación. El mismo debe contener las partes relevantes de la fórmula patrón y, luego de complementarse durante la producción, los siguientes datos:

6.B.1.a-Nombre del producto o etapa de la fabricación, tamaño y número de lote;

6.B.1.b-Fechas de las diferentes etapas de la producción;

6.B.1.c-Detalles de la producción, incluyendo referencias a los principales equipos utilizados y rendimientos;

6.B.1.d-El número de lote o número de referencia (o el número del control analítico) de las materias primas y productos intermedios utilizados en la producción;

6.B.1.e-Un registro de los controles de proceso efectuados y de los resultados obtenidos;

6.B.1.f-Detalles de cualquier desvío de la fórmula patrón con su autorización firmada. Cualquier desvío fortuito deberá ser investigado y considerado en relación con la calidad del producto;

6.B.1.g-Inicialización por los operarios y firma de la persona responsable de cada una de las operaciones de producción, consignando la fecha;

6.B.1.h-Todos los registros analíticos relativos al lote o una referencia para acceder a los mismos;

6.B.1.i-La decisión para la aprobación o rechazo del lote, con la fecha y firma de la persona responsable de dicha decisión;

6.B.1.j-Los registros de fabricación y control deben ser revisados y cualquier divergencia o falla debe ser cuidadosamente investigada. La investigación de ser necesaria, debe ser extendida a otros lotes del mismo producto o productos que pueden estar asociados a la falla o discrepancia.

Debe realizarse un informe escrito sobre el resultado de la investigación y deben incluirse, en el mismo, las conclusiones y previsiones tomadas.

6.B.2 Cuando las circunstancias requieren un convenio con terceros para el empleo de elementos de producción y/o de control, este hecho debe asentarse en el registro del lote.

6.B.3 La información puede ser registrada mediante sistemas de procesamiento electrónico, fotográficos u otros medios confiables, pero las fórmulas patrón y los procedimientos detallados de operación rutinaria relativos al sistema en uso, deben estar disponibles y la exactitud de los registros debe ser controlada. Si la documentación se maneja por métodos electrónicos de procesamiento, sólo el personal autorizado podrá modificar la información ingresada en el sistema, debiendo haber un registro de los cambios introducidos. El acceso debe estar restringido por claves de acceso u otros medios y el resultado de la entrada de información crítica debe ser controlado en forma independiente.

Los registros de lotes almacenados electrónicamente deben estar protegidos mediante copias de seguridad en cinta magnética, microfilm, impresión sobre papel u otros medios. Es particularmente importante que, durante su período de conservación sea fácil el acceso a la información.

CAPITULO 7

ARCHIVO DE REGISTROS Y MUESTRAS

7.1 Los registros deben llevarse de manera tal que permitan rastrear las actividades concernientes a la producción y/o al control y/o garantía de calidad de los productos.

7.2 Los registros y las muestras de referencias de los productos, y donde sea necesario de los productos intermedios deben conservarse hasta por lo menos un año después de la fecha de vencimiento.

CAPITULO 8

PRODUCCION

Las operaciones de producción deben seguir procesos claramente definidos y deben estar de acuerdo con estas normas, con el objeto de obtener productos dentro de la calidad especificada.

8.A. PROCEDIMIENTOS DE PROCESO

8.A.1 El proceso debe ser llevado a cabo en concordancia con el o los Documentos de Producción.

8.A.2 Deben definirse las etapas críticas para asegurar la calidad del producto y los procedimientos aplicados deben ser validados.

8.A.3 El proceso debe ser supervisado y ejecutado por personas competentes.

8.A.4 Durante el proceso, los recipientes y equipos importantes deben ser rotulados o identificados en forma inequívoca con el nombre del producto y el número de lote.

8.A.5 Además de la documentación sobre el lote, debe estar disponible la información sobre las actividades diarias en cada departamento involucrado en el proceso.

8.A.6 Toda manipulación de materiales y productos tales como recepción, cuarentena, muestreo, almacenamiento, identificación, movimiento, fabricación, fraccionamiento, envasado y distribución, deben ser ejecutados de acuerdo a procedimientos o instrucciones escritas, y, cuando sea necesario, registradas.

8.A.7 Los deterioros en los recipientes o cualquier otro problema que pueda afectar la calidad de los materiales, deben ser evaluados, registrados o informados a "Control y/o Garantía de Calidad".

8.A.8 Deben efectuarse los balances de los materiales y verificarse los rendimientos obtenidos. Cualquier discrepancia con los límites preestablecidos debe informarse, investigarse y registrarse.

8.A.9 Durante toda la fabricación, todos los materiales, productos a granel y equipos principales deben estar etiquetados e identificados en cuanto al producto, el material en proceso, el título cuando corresponda y el número de lote. Cuando corresponda esta indicación, debe mencionarse la etapa de la fabricación.

8.A.10 El acceso a las áreas de fabricación debe restringirse a las personas con permiso específico.

8.A.11 Las instalaciones y/o equipos destinados a la fabricación de medicamentos fitoterápicos no podrán ser usados en la fabricación de otros productos que puedan poner en riesgo la calidad, estabilidad o pureza de los mismos.

8.B MATERIAS PRIMAS

8.B.1 Las materias primas deben ser recibidas, retenidas en cuarentena, muestreadas, rotuladas, examinadas para verificar el cumplimiento de las especificaciones establecidas, aprobadas o rechazadas, almacenadas, rotuladas y dispensadas para su uso, de acuerdo con instrucciones escritas.

8.B.2 La adquisición de materias primas es una operación importante que requiere un completo y específico conocimiento de los proveedores. Se recomienda solicitar a los proveedores la información contenida en el Anexo II o Anexo III, según corresponda, de la presente Disposición.

8.B.3 Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes del proveedor, cada uno debe ser considerado separadamente para su muestreo, análisis y aprobación.

8.B.4 Solamente las materias primas aprobadas por "Control y/o Garantía de Calidad" pueden ser usadas para la fabricación de un producto.

8.C PRODUCTOS INTERMEDIOS Y PRODUCTOS A GRANEL

Los productos intermedios y a granel debidamente rotulados, cuando fuera necesario, deben ser analizados de acuerdo con las especificaciones y deben ser claramente rotulados, identificados y adecuadamente almacenados. Son también de aplicación a los productos a granel los ítems 8.B.1, 2, 3 y 4.

8.D PRODUCTO TERMINADOS

8.D.1 Cada lote de producto terminado tiene que cumplir las especificaciones establecidas para su aplicación en el o los respectivos Documentos de Producción.

8.D.2 Los productos terminados deben ser mantenidos en cuarentena en las condiciones establecidas por el fabricante hasta su liberación final. Después de su liberación, el producto debe ser almacenado en el sector del depósito de productos terminados en las condiciones establecidas.

8.E. ENVASADO Y ROTULACION

8.E.1 Los materiales de envase para los productos no deben tener efecto perjudicial sobre los mismos, y deben brindar protección adecuada contra influencias externas y contaminaciones potenciales. Deben estar disponibles especificaciones escritas adecuadas.

8.E.2 Debe prestarse atención en todas las etapas para prevenir errores de envasado. Deben emplearse procedimientos seguros para proteger la calidad del producto cuando se lo envasa y para asegurarse que los rótulos que se aplican a los recipientes, son los correctos.

8.E.3 Debe prestarse especial atención al manejo de los materiales impresos. Estos deben ser almacenados de manera segura, impidiendo el acceso a los mismos de personas no autorizadas.

8.E.4 Los materiales de envase rotulados sobrantes deben ser destruidos y este hecho debe ser debidamente documentado.

CAPITULO 9

CONTROL Y/O GARANTIA DE CALIDAD

La función de control y/o garantía de calidad no se limita solamente a las operaciones de laboratorio sino que debe involucrarse en las actividades y decisiones que puedan afectar la calidad del producto.

9.1 Cada fabricante, fraccionador o importador, cuando corresponda, debe tener una unidad de control y/o garantía de calidad independiente cuyo responsable debe responder directamente a la administración superior de la empresa. Entre sus deberes principales, la unidad de "Control y/o Garantía de Calidad" debe:

a) Aprobar:

I. Las especificaciones y métodos de análisis para materias primas, productos intermedios, materiales de embalaje y productos terminados;

II. Especificaciones y metodología analítica de control durante el proceso;

III. Los procedimientos de muestreo;

IV. Las instrucciones referidas a sanidad e higiene;

V. Los procedimientos de reproceso para los lotes rechazados o materiales recuperados;
y

VI. Otras instrucciones relacionadas con la calidad del producto.

b) Ser responsable de la liberación o rechazo de materias primas, de productos terminados, de materiales de envase, y, si se requiere, de productos intermedios;

c) Asegurar el control y el seguimiento de la estabilidad de los productos;

d) Ser responsable de la investigación de reclamos y devoluciones relacionados con la calidad de los productos.

9.2 Todo fabricante, fraccionador o importador debe contar con un laboratorio de control propio. El laboratorio debe tener personal suficiente y calificado y estar equipado para realizar todos los ensayos de control de calidad necesarios. Los ensayos deben ser hechos de acuerdo a procedimientos escritos y validados. Los instrumentos deben ser calibrados a intervalos adecuados; los reactivos deben ser de calidad apropiada.

9.3 Cuando las circunstancias requieran el uso de laboratorios externos, tal hecho debe estar asentado en los registros analíticos.

9.4 El personal de "Control y/o Garantía de Calidad" debe tener libre acceso a las áreas de producción para muestreo y verificaciones.

9.5 La siguiente documentación vinculada al sector "Control y/o Garantía de Calidad" debe estar fácilmente disponible en el sector:

- Especificaciones;
- Procedimientos de muestreo;
- Métodos de análisis y registros (incluyendo las hojas de cálculo o cuadernos de anotaciones);
- Protocolos y/o certificados analíticos;
- Registro del monitoreo ambiental donde fuera especificado;
- Registro de validación de métodos cuando corresponda; y
- Procedimientos y registro de calibración y mantenimiento de instrumentos y equipos.

9.6 La documentación de "Control y/o Garantía de Calidad" correspondiente a un lote, debe ser mantenida por el lapso de un año con posterioridad a la fecha de vencimiento.

9.7 El muestreo debe ser realizado de acuerdo a procedimientos escritos aprobados que describan:

- El método o criterio de muestreo;
- Equipos de muestreo y elementos de protección personal cuando fueran necesarios;
- Tamaño de la muestra;
- Instrucciones para la subdivisión de la muestra en caso necesario;
- Tipo y condiciones del envase a utilizar;
- Identificación de las unidades muestreadas;
- Instrucciones para la limpieza y almacenamiento de los elementos de muestreo;
- Condiciones de almacenamientos de las muestras; y
- Destino de las muestras sobrantes.

9.8 Las muestras de retención para referencia futura deben:

— Tener etiqueta adecuada identificando su contenido, número de lote, fecha de muestreo, número de análisis y fecha de vencimiento.

— Tener la cantidad suficiente para permitir como mínimo, la realización de tres análisis completos.

— Las muestras de productos terminados deben ser mantenidas en el envase de venta y ser almacenadas en las condiciones especificadas.

9.9 Tiempo de almacenamiento de las muestras para referencia futura:

— Muestras de materias primas: como mínimo hasta finalizar el lote (excepto solventes, gases y agua).

— Muestras de productos intermedios: deben ser mantenidas, como mínimo, hasta la aprobación del producto terminado.

— Muestras de productos terminados: deben ser mantenidas hasta un año después de la fecha de expiración del mismo.

CAPITULO 10

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

10.1 Debe establecerse un programa escrito de ensayos de estabilidad para los productos terminados. Deben seguirse planes y métodos analíticos indicadores de estabilidad.

10.2 Las muestras de los productos sometidos al estudio de estabilidad deben almacenarse en embalaje original como los usados para su comercialización y en las condiciones recomendadas para su conservación.

CAPITULO 11

AUTOINSPECCION Y AUDITORIA DE CALIDAD

11.1 Para mantener una estricta conformidad con las "Buenas Prácticas de Fabricación" y con todos los procedimientos de fabricación y controles prescriptos, es recomendable que la empresa designe a un experto o equipo de expertos para que realicen inspecciones periódicas de sus procedimientos generales de producción y/o fraccionamiento y control. Tales expertos deberán ser totalmente independientes de los procedimientos de producción y control que inspeccionen.

11.2 El objeto de las auto-inspecciones es evaluar el cumplimiento por el fabricante o fraccionador de las "Buenas Prácticas de Fabricación" en todos los aspectos de la producción y del "Control y/o Garantía de Calidad". El programa de autoinspección debe estar diseñado para detectar cualquier defecto en la implementación de las "Buenas Prácticas de Fabricación" y para recomendar las acciones correctivas adecuadas. Los procedimientos y registros para la autoinspección deben estar documentados y debe haber un efectivo programa de seguimiento. Las autoinspecciones deben realizarse en forma rutinaria, y podrán, adicionalmente, efectuarse en ocasiones especiales, por

ejemplo en caso de retiros del mercado, rechazos repetidos. Puede ser útil suplementar las autoinspecciones con auditorías de calidad, que consisten en un examen y evaluación de todo o parte de un sistema con el objeto específico de mejorarlo. La auditoría generalmente es realizada por especialistas externos o independientes o por un equipo designado por la gerencia para tal fin. Las autoinspecciones y las auditorías deben quedar registradas.

CAPITULO 12

ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

12.1 Los medicamentos fitoterápicos deben ser almacenados en las condiciones establecidas por el fabricante en base a estudios de estabilidad.

12.2 El sistema de distribución debe operar en forma tal que se despachen en primer lugar, salvo razones justificadas, los lotes más antiguos. Las condiciones de almacenamiento (Temperatura, Humedad, etc.) deben ser compatibles con las requeridas para el producto y coincidir con las indicadas en el rótulo del mismo. Para aquellos productos que requieran de condiciones de almacenamiento especiales (Temperatura y/o Humedad controladas) deben contarse con áreas equipadas para mantener tales condiciones y llevar los registros correspondientes.

12.3 Deben mantenerse registros sobre la distribución de cada lote de un producto para facilitar, si fuera necesario, el retiro del mercado del lote, según procedimientos escritos.

Los mismos deben contener:

- nombre y dirección del destinatario
- número de lote, cantidad y fecha de provisión

CAPITULO 13

RECLAMOS Y DESVIOS DE CALIDAD

13.1 El fabricante, fraccionador o importador, debe tener instrucciones escritas para tratar los reclamos y defectos relativos a la calidad de los productos.

13.2 Todas las acciones necesarias deben efectuarse rápidamente. Los reclamos deben ser investigados a fondo y todos los hechos deben quedar registrados.

13.3 El fabricante debe tener un sistema que le permita investigar todos los productos que puedan haber sido afectados por un error repetitivo o una falla en los procedimientos de la empresa.

13.4 Todo reclamo referente a desvío de calidad del producto deberá ser registrado e investigado. El responsable de "Control y/o Garantía de Calidad" debe estar involucrado en el estudio de estos problemas y los registros deben incluir la siguiente información:

- nombre del producto;

- número de lote/partida;
- nombre del reclamante;
- motivo del reclamo; y
- respuesta al reclamo.

13.5 Todas las decisiones y medidas tomadas como consecuencia de un reclamo, deben ser registradas, firmadas, fechadas y anexadas a los registros del lote correspondiente.

CAPITULO 14

RETIROS DEL MERCADO

Se debe disponer de un sistema capaz de retirar pronta y eficientemente del mercado, de ser necesario, productos que presenten desvíos de calidad o se sospeche de la calidad de los mismos.

14.1 Debe ser designada una persona responsable para coordinar y ejecutar los procedimientos sobre retiros del mercado, con suficientes recursos para lograr este resultado con adecuado grado de urgencia.

14.2 Deben existir procedimientos escritos apropiados y actualizados para proceder a cualquier actividad de retiro.

14.3 La persona responsable de los retiros debe tener fácil acceso a los registros de distribución.

14.4 Los productos retirados deben ser identificados y almacenados en áreas separadas y seguras hasta la resolución de su destino.

CAPITULO 15

MATERIALES RECHAZADOS

El fabricante o fraccionador debe tener instrucciones escritas con respecto al destino final de los materiales rechazados, ya sean materias primas, productos intermedios materiales de embalaje o productos terminados, según corresponda. Los materiales rechazados deben ser identificados claramente como tales y almacenados en forma controlada mientras esté pendiente su destrucción, reprocesado o devolución a los proveedores.

CAPITULO 16

DEVOLUCIONES

16.1 Los productos devueltos del mercado por cualquier motivo, deben ser reanalizados.

16.2 Cualquier decisión adoptada referente a devoluciones debe ser registrada y aprobada por personal autorizado. La documentación correspondiente debe ser anexada al registro del lote.

16.3 Productos devueltos por estar fuera de su plazo de validez deben ser destruidos y el procedimiento empleado debe estar registrado.

DATOS DE PROVISION DE DROGAS VEGETALES

1. — Nomenclatura

Nombre Científico

Cultivar/variedad/quimiotipo:

Nombre común:

Nombre farmacopeico latino (NBI de la OMS):

2. — Nombre y Dirección del Proveedor/Productor:

3. — Sitio y producción:

País/Región/Distrito:

Biotipo/Tipo de Suelo:

4. — Condiciones del cultivo:

Silvestre De cultivo

5. — Cultivo previo/cultivo protector:

6. — Fertilizantes:

Abono

a) Orgánico:

Animal/forma:

Tiempo de aplicación:

Cantidad:

b) Mineral:

Contenido de nutrientes:

Tiempo de aplicación:

Cantidad:

7. — Herbicida:

Agente activo/Marca registrada:

Fecha de aplicación:

Cantidad (kg/ha):

Fungicida:

Agente activo/Marca registrada:

Fecha de aplicación:

Cantidad (kg/ha):

Insecticida:

Agente activo/Marca registrada:

Fecha de aplicación:

11. — Control de Humedad (después del secado): NO Si (.....%)

12. — Forma de envasado:

Tipo:

Material:

Capacidad:

13. — Forma de Conservación:

Condiciones:

Tiempo:

Controles durante el mismo:

14. — Forma de transporte:

