

**INFORME FINAL PASANTÍA EMPRESARIAL  
PRODUCTOS NATURALES ARAL-THEL**

**MARGARITA MARÍA MUÑOZ HENAO  
36997**

**UNIVERSIDAD DEL QUINDÍO  
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS Y TECNOLOGÍAS  
PROGRAMA DE QUÍMICA  
ARMENIA 2005**

**INFORME FINAL PASANTÍA EMPRESARIAL  
PRODUCTOS NATURALES ARAL-THEL**

**MARGARITA MARÍA MUÑOZ HENAO  
36997**

Pasantía realizada como requisito para  
optar el título de Químico

**UNIVERSIDAD DEL QUINDÍO  
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS Y TECNOLOGÍAS  
PROGRAMA DE QUÍMICA  
ARMENIA 2005**

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
1. INTRODUCCIÓN	6
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
3. JUSTIFICACIÓN	8
4. OBJETIVOS	10
4.1. OBJETIVOS GENERALES	10
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	10
5. MARCO TEÓRICO	12
5.1. ADMINISTRACIÓN DE LA CALIDAD	12
5.2. GARANTÍA DE LA CALIDAD	13
5.3. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA	14
5.4. CONTROL DE LA CALIDAD	16
5.5. SISTEMA DE CALIDAD	17
5.5.1. Partes integrantes de un sistema de calidad	17
5.5.2. Manual de calidad	18
5.6. DOCUMENTACIÓN	18
5.6.1. Generalidades	19
5.6.2. Estructura y funcionamiento de la empresa	20
5.7. PLANTAS MEDICINALES	21
5.7.1. Importancia de las plantas medicinales	21
5.7.2. Aprovechamiento de plantas medicinales	24
5.7.3. Formas de uso de las plantas medicinales	24

5.7.4. Comercialización de plantas medicinales	28
5.8. FITOTERAPIA	28
5.8.1. Principio Activo	31
5.8.2. Droga	31
5.9. EXTRACTOS	31
5.9.1. Extractos etanólicos	32
6. METODOLOGÍA	33
6.1. EVALUACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA	33
6.2. ESQUEMA DE CUMPLIMIENTO DE ACTIVIDADES	33
7. RESULTADOS	34
7.1. EVALUACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA	34
7.2. ESQUEMA DE CUMPLIMIENTO DE ACTIVIDADES	37
7.2.1. IMPLEMENTACIÓN DE PRUEBAS Y ENSAYOS	37
7.2.2. DETERMINACIÓN DE MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA PLANTAS	38
7.2.2.1. ANÁLISIS AL MATERIAL VEGETAL	38
7.2.2.1.1. Material extraño	38
7.2.2.1.2. Cenizas totales	39
7.2.2.1.3. Cenizas insolubles en HCl	40
7.2.2.1.4. Extracto soluble en etanol	40
7.2.2.1.5. Extracto soluble en agua	41
7.2.2.1.6. Análisis macroscópico	41
7.2.2.1.7. Análisis microscópico	41
7.2.2.2. ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICOS DE AGUAS	42
7.2.2.2.1. Determinación de Cloruros	43

7.2.2.2.2. Determinación de Sulfatos	43
7.2.2.2.3. Determinación de Sustancias Oxidables	44
7.2.2.2.4. Determinación de Dióxido de Carbono	44
7.2.2.2.5. Determinación de Calcio	44
7.2.2.2.6. Determinación de pH	44
7.2.2.2.7. Determinación del Límite de amonio	45
7.2.2.3. ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICOS DE ALCOHOL	45
7.2.2.4. ANÁLISIS AL PRODUCTO TERMINADO	45
7.2.2.4.1. Volumen promedio	46
7.2.2.4.2. Grado alcohólico	46
7.2.2.4.3. Densidad	46
7.2.2.4.4. pH	48
7.2.2.4.5. Cromatografía	49
7.2.2.4.6. Microbiológico	52
7.2.2.4.6.1. PETRIFILM LEVADURAS Y MOHOS	52
7.2.2.4.6.2. PETRIFILM AEROBIOS TOTALES Y E. COLI / COLIFORMES	
7.2.2.5. DOCUMENTACIÓN	57
7.2.2.6. COMPLEMENTACIÓN DEL HERBARIO	58
INTERPRETACIÓN GRÁFICA DE LOS ANÁLISIS REALIZADOS	59
8. CONCLUSIONES	60
9. RECOMENDACIONES	61
BIBLIOGRAFÍA	62
INDICE DE FIGURAS	64
ANEXOS	

## 1. INTRODUCCIÓN

Las organizaciones han buscado mejorar su competitividad implantando programas y técnicas para el mejoramiento de la calidad de sus productos y servicios, y la productividad de su operación.

Así mismo las organizaciones buscan certificarse y de este modo poder asegurarle al cliente la calidad de sus productos y servicios; la documentación hace parte primordial de este proceso de certificación al igual que las partes de la gestión de la calidad orientadas al cumplimiento de los requisitos (control de calidad) y a proporcionar confianza en que éstos se cumplirán (aseguramiento de la calidad).

Por otra parte, una empresa puede tratar de ir al ritmo de la vida diaria garantizando la salud del cliente y brindando productos fitoterapéuticos con las mejores condiciones, para esto, PRODUCTOS NATURALES ARAL-THEL quiere implementar procesos y productos basados en la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura (B.P.M), determinando métodos de pruebas y ensayos de acuerdo a las Buenas Prácticas de Laboratorio (B.P.L), con el fin de llevar a cabo la gestión de la calidad de los productos que allí se elaboran.

## **2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido al afán de las empresas por obtener productos cada vez mejores y con mayor competitividad, el control y aseguramiento de la calidad se han convertido en los principales propósitos de estas.

Razón por la cual, es perentorio implementar un sistema de gestión de calidad basado en la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura (B.P.M) en el proceso de producción que se desarrolla dentro de Productos Naturales ARAL-THEL.

El sistema de gestión de calidad requiere del diseño y la implementación de métodos de pruebas y ensayos con el fin de monitorear la calidad del agua, materias primas, productos en proceso y productos terminados, y de ésta manera evaluarlos llevándolos a la práctica.

Como parte del sector comercial y productivo, la empresa Productos Naturales ARAL-THEL ha querido iniciar la implementación de un sistema de gestión de calidad mediante su control y aseguramiento en el proceso de producción.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

La empresa; ARAL-THEL, preocupada por ayudar a los niños con problemas de epilepsia y a adultos con grandes crisis depresivas, quiso investigar métodos naturales de ayuda para estos pacientes.

Productos Naturales ARAL-THEL, se fue consolidando con el apoyo de expertos en química farmacéutica y medicina natural como alternativa para tratar enfermedades graves, incluso terminales.

Lo más sorprendente en la trayectoria de la medicina natural, es que las personas que mas acuden a estos medicamentos, son aquellos que además de llevar muchos años con una enfermedad determinada o indeterminada y haber acudido a la medicina alopática durante algún tiempo, han experimentado infinidad de tratamientos sin los resultados de curación definitiva. Como resultado se tiene la preferencia por las medicinas alternativas naturales, cuestión que cada vez ha tomado mayor interés y fuerza. Lo anterior ha llamado seriamente la atención de las autoridades que reglamentan y legislan en los países sobre el consumo humano, como es en el caso de Colombia, el INVIMA (Instituto de vigilancia de Alimentos y Medicamentos), teniendo éstos que verse obligados a controlar la fabricación de productos basados en recursos naturales, creando la modalidad de PN (Producto Natural), exigiendo a los laboratorios que cumplan con requisitos estrictos de fabricación con base en los instrumentos de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de Alimentos y Medicamentos, plantas físicas que reúnan las condiciones exigidas, materias primas de óptima calidad y asesoría permanente de profesionales que garanticen la calidad de éstos productos.

Para esto, ARAL-THEL quiere hacer la gestión de calidad orientada al cumplimiento de los requisitos (control de calidad) y proporcionar confianza en que éstos se cumplirán (aseguramiento de la calidad), implementando laboratorios específicos y determinando los métodos de análisis que allí se llevarán a cabo como contribución para obtener la certificación en Buenas Prácticas de Manufactura (B.P.M).

La finalidad de este proyecto es iniciar el proceso de certificación en B.P.M, viabilizando y organizando de acuerdo a las exigencias por parte del INVIMA el departamento de análisis químico, fundamental para el crecimiento integral de la empresa y de esta manera poder aportar a la comunidad los beneficios de la medicina natural.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVOS GENERALES:**

- Diseñar y aplicar una evaluación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales adoptadas de acuerdo a la Resolución 03131 de 1998, a las normas vigentes y a las que sean adoptadas por parte del INVIMA.
- Diseñar un esquema de cumplimiento de actividades como contribución para la certificación en Buenas Prácticas de Manufactura requerida por el INVIMA de acuerdo a la resolución 03131 de 1998.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Diseñar e implementar protocolos que correspondan a los laboratorios (microbiológico y fisicoquímico), hacer el inventario general de reactivos, materiales y equipos.
- Desarrollar consultas bibliográficas acerca de los métodos de análisis para plantas aprobadas por el INVIMA, utilizadas para la producción en el laboratorio; y posteriormente definir e implementar, en conjunto con el Director Técnico del laboratorio y el coordinador de calidad, los métodos de pruebas y ensayos que se van a utilizar.

- Desarrollar en conjunto con el equipo técnico, los protocolos que den lugar a las Buenas Prácticas de Manufactura (B.P.M) en la parte externa a los laboratorios microbiológico y fisicoquímico.
- Complementar el herbario de las plantas utilizadas para la producción de los medicamentos que se manufacturan en el laboratorio de Productos Naturales ARAL - THEL, elaborando a cada espécimen su respectiva ficha técnica.
- Revisar periódicamente los procedimientos implementados y procurar que se tomen oportunamente los correctivos necesarios para su mejoramiento, empleando fichas técnicas de recolección de información.

## **5. MARCO TEÓRICO**

Los productos farmacéuticos con base en recursos naturales deben ser elaborados por establecimientos, cuyas labores de fabricación son inspeccionadas periódicamente por las autoridades competentes. Este manual de las BPMRNv se aplicará como guía indispensable para el cumplimiento de las condiciones exigidas para la fabricación y comercialización de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales, con el fin de garantizar al usuario productos de calidad, seguros y eficaces (Resolución Número 03131 de 1998).

### **5.1. ADMINISTRACIÓN DE LA CALIDAD**

En la industria farmacéutica en general, la administración de la calidad se define como el aspecto de la función administrativa que determina y pone en práctica la "política de la calidad", es decir la orientación y las intenciones generales de un organismo en lo que respecta a la calidad, en la forma como lo expresan y lo autorizan las autoridades superiores de dicho organismo.

Los elementos básicos de la administración de la calidad son:

- Infraestructura apropiada o "sistema de calidad" que abarque la estructura, procedimientos, procesos, recursos y acciones sistemáticas necesarias para asegurar la confianza suficiente en que el producto (o servicio) satisface determinadas condiciones de calidad. El conjunto de esas acciones se denomina "garantía de la calidad".

Dentro de una organización, la garantía de la calidad sirve como una herramienta administrativa. En situaciones contractuales, la garantía de la calidad también sirve para generar confianza en el proveedor.

En la fabricación y provisión de productos farmacéuticos, la terminología puede variar. En particular se emplea la expresión "sistema de calidad", siendo "garantía de la calidad" la que generalmente abarca elementos tales como estructura organizativa, procedimientos, y procesos.

Los conceptos de garantía de la calidad, BPM, y control de calidad constituyen aspectos de la administración de la calidad que se relacionan entre sí (Resolución Número 03131 de 1998).

## **5.2. GARANTÍA DE LA CALIDAD**

Es un concepto muy amplio que abarca todos los aspectos que individual o colectivamente influyen en la calidad del producto. Es el conjunto de medidas adoptadas con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad necesaria para el uso al que están destinados. Por tanto, la garantía de la calidad incorpora las BPMRNv y otros factores, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de esta guía, tales como el diseño y la elaboración del producto. El sistema de garantía de la calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos debe asegurar:

- a) Que estos productos farmacéuticos con base en recurso natural estén diseñados y elaborados de tal forma que se tengan en cuenta los requisitos de las BPMRN y otros conceptos relacionados, tales como la práctica adecuada de laboratorio (PAL).
- b) Que las operaciones de producción y control estén claramente especificadas por escrito, y que se adopten los requisitos de las BPMRNv.
- c) Que las responsabilidades gerenciales estén claramente especificadas en las descripciones de trabajo.
- d) Que se tomen las medidas necesarias para la fabricación, provisión, y uso de materia prima y actividades de envasado adecuadas.
- e) Que se efectúen todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios, y productos a granel, y otros controles, calibraciones, y comprobaciones durante el procesado.

- f) Que el producto terminado sea procesado y controlado correctamente y de acuerdo con los procedimientos definidos.
- g) Que los productos farmacéuticos no sean vendidos ni suministrados antes de que las personas autorizadas hayan certificado que cada lote de producción ha sido fabricado y controlado en concordancia con los requisitos establecidos por las autoridades encargadas de la comercialización y con otras reglamentaciones pertinentes a la producción, control y expedición de los productos farmacéuticos.
- h) Que se hayan tomado medidas adecuadas para asegurar, en todo lo posible, que los productos farmacéuticos sean almacenados por el fabricante, distribuidos, y subsiguientemente manejados de tal forma que la calidad se mantenga durante todo el período de almacenamiento, distribución y uso de dichos productos.
- i) Que se establezca un procedimiento de autoinspección y/o de auditoría de la calidad, mediante el cual se evalúe regularmente la eficacia y aplicabilidad del sistema de garantía de la calidad.

El fabricante debe asumir la responsabilidad de la calidad de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales para asegurar que sean apropiados para el uso previsto, que reúnan los requisitos necesarios para autorizar su comercialización, y que no ofrezca riesgos para el usuario.

Se debe contar con un sistema de garantía de la calidad de amplio alcance y correctamente aplicado, que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura y de Control de la Calidad, plenamente documentado y que su eficacia sea controlada. Todos los componentes del sistema de garantía de la calidad deben ser atendidos por personal competente (Resolución Número 03131 de 1998).

### **5.3. BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA**

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales (BPMRN) constituyen el factor que asegura la fabricación en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme con las condiciones exigidas para su comercialización.

Las reglamentaciones que rigen las BPMRNv tienen por objetivo principal, disminuir los riesgos inherentes a todo producto farmacéutico que no pueden prevenirse completamente mediante el control final de los productos.

Esencialmente, tales riesgos son de dos tipos: contaminación (cruzada y microbiológica) y confusión. Para evitar estos problemas se exige:

a) Que todos los procesos de fabricación se definan claramente, se revisen sistemáticamente a la luz de la experiencia, y se compruebe que son el medio seguro de fabricar productos farmacéuticos con base en recursos naturales.

b) Que se comprueben las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos.

c) Que se disponga de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:

- Personal adecuadamente calificado y capacitado
- Infraestructura y espacio apropiados
- Equipos y servicios adecuados
- Materiales, envases y etiquetas correctos
- Procedimientos e instrucciones aprobados
- Almacenamiento y transporte apropiados
- Personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción
- Que las instrucciones y procedimientos se redacten en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles
- Que los operadores estén capacitados para efectuar correctamente los procedimientos
- Que se mantengan registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son la previstas; cualquier desviación significativa debe registrarse e investigarse exhaustivamente
- Que los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles

- Que el almacenamiento y distribución de los productos sean adecuados para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad
- Que se establezca un sistema de identificación y seguimiento, que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta
- Que se estudie toda queja contra un producto ya comercializado, como también que se investiguen las causas de los defectos de calidad, y se adopten medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos, para prevenir que los errores se repitan (Resolución Número 03131 de 1998).

#### **5.4. CONTROL DE LA CALIDAD**

Es la parte de las BPMRN que se refiere al muestreo, especificaciones, y ensayo, como también a los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen; y que no se permita la circulación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que debe estar presente en todas las decisiones concernientes a la calidad del producto.

Todo poseedor de una autorización de fabricación debe contar con un sistema de aseguramiento y control de la calidad. Se considera de importancia fundamental que el control de la calidad sea independiente de la producción. El sistema de aseguramiento y control de la calidad debe ser autónomo en las decisiones que le competen, y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada. Los análisis podrán hacerse en laboratorios externos que le servirán de apoyo al sistema de aseguramiento de calidad del establecimiento fabricante.

Los requisitos básicos del control de calidad son los siguientes:

- a) Se debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado, y procedimientos aprobados, a fin de llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, a

granel, y acabados y, en caso que sea apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPM.

b) Deben obtenerse muestras de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal aprobados por el departamento de control de calidad.

c) Los métodos de ensayo deben ser validados.

d) Deben mantenerse registros (manualmente o mediante instrumentos registradores) que sirvan para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección y ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.

e) Los productos terminados deben contener ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa y cuantitativa del producto, conforme a su descripción en la autorización de comercialización; los ingredientes deben tener la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes.

f) Deben registrarse los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y terminados, para verificar si cumplen con las especificaciones; el examen de un producto debe incluir la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados.

g) No se debe autorizar la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su certificación por la(s) persona(s) autorizada(s) en el sentido de que el lote esté conforme los requisitos de la autorización de comercialización. La legislación exige que la autorización de circulación del lote deba provenir conjuntamente de la persona autorizada del departamento de producción y de la persona autorizada del departamento de control de calidad.

h) Debe retenerse un número suficiente de producto para posibilitar un examen de éste en el futuro si fuere necesario; los productos retenidos deben guardarse en el paquete final, a menos que dicho paquete sea excepcionalmente voluminoso.

i) Debe mantenerse la documentación que respalde la calidad de la materia prima (Resolución Número 03131 de 1998).

## **5.5. SISTEMA DE CALIDAD**

### **5.5.1. Partes integrantes de un sistema de calidad**

La base de un Sistema de Calidad se compone de dos documentos, denominados Manuales de Aseguramiento de la Calidad, que definen por un lado el conjunto de la estructura, responsabilidades, actividades, recursos y procedimientos genéricos que una organización establece para llevar a cabo la gestión de la calidad (Manual de Calidad), y por otro lado, la definición específica de todos los procedimientos que aseguren la calidad del producto final (Manual de Procedimientos). El Manual de Calidad nos dice ¿Qué? y ¿Quién?, y el Manual de Procedimientos, ¿Cómo? y ¿Cuándo?

Dentro de la infraestructura del Sistema existe un tercer pilar que es el de los Documentos Operativos, conjunto de documentos que reflejan la actuación diaria de la empresa (González, 1997).

### **5.5.2. Manual de calidad**

Específica la política de calidad de la empresa y la organización necesaria para conseguir los objetivos de aseguramiento de la calidad de una forma similar en toda la empresa. En él se describen la política de calidad de la empresa, la estructura organizacional, la misión de todo elemento involucrado en el logro de la Calidad, etc. El fin del mismo se puede resumir en varios puntos:

- Única referencia oficial.
- Unifica comportamientos decisionales y operativos.
- Clasifica la estructura de responsabilidades.
- Independiza el resultado de las actividades de la habilidad.
- Es un instrumento para la Formación y la Planificación de la Calidad.
- Es la base de referencia para auditar el Sistema de Calidad (González, 1997).

## **5.6. DOCUMENTACIÓN**

La documentación idónea es una parte esencial del sistema de aseguramiento y garantía de la calidad y por lo tanto debe estar relacionada con todos los aspectos de las BPMRNv.

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 toda 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 acerca de la historia de los lotes producidos cuando sea necesario. El diseño y la utilización de un documento dependen del fabricante, se recomienda que finalizada una producción los documentos sean archivados en un registro maestro, lo que será muy útil en la verificación de la trazabilidad (Resolución Número 03131 de 1998).

#### **5.6.1. Generalidades**

- Todos los documentos deben ser diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Deben cumplir con las exigencias enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización.
- 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 los mismos deben ser claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no deben contener errores en el proceso de reproducción.
- Los documentos deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados. Si se modifica un documento, se debe establecer un sistema por el cual se impida el uso accidental de versiones atrasadas de documentos ya modificados.

- Cuando en un documento deban ingresarse datos, estos deben ser claros, legibles, e indelebles. Debe haber suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados.
- Si se modifica un documento, la modificación debe ser firmada y fechada, y debe permitir leer la información original que ha sido modificada. En caso que sea apropiado, debe expresarse el motivo de la modificación.
- Debe mantenerse un 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 farmacéuticos. 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.
- Esta permitido hacer registros por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos de operación detallados que se refieran al sistema en uso deben estar disponibles, y debe verificarse la exactitud de los registros. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, solo las personas autorizadas podran ingresar nuevos datos al computador o modificar los existentes, y se debe mantener un registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema debe establecerse una clave u otro medio de restringirlo, y el ingreso de datos importantes debe verificarse independientemente. Los registros de lotes archivados electrónicamente deben ser protegidos mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilm, impresos, u otros medios. Es especialmente importante que, durante el periodo de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes. Se debe recordar cuando se utilice este sistema que exige la capacitación en el manejo del mismo y que al igual que en todos los procesos farmacéuticos, debe existir un procedimiento escrito para el manejo del mismo (Resolución Número 03131 de 1998).

### **5.6.2. Estructura y funcionamiento de la empresa**

La documentación e implantación de un Sistema de Calidad supone la estructuración de la empresa a todos los niveles y una información útil y necesaria para tomar decisiones basándose en datos (y no a ideas intuitivas). La definición de responsabilidades supone una mayor transparencia, tanto hacia dentro, como hacia fuera de la empresa. Desarrollar un sistema tiene un costo, aunque sólo sea de tiempo, pero además, supondrá una mejora de los resultados y una reducción de costos, por lo que se puede considerar más como una inversión que como un costo.

Un Sistema de Calidad hecho a medida e integrado en la gestión empresarial supondrá un pequeño aumento de actividades y, por tanto, necesitará unos requisitos y recursos razonables, pero implantar un Sistema de Calidad no es la solución a todos los problemas de la empresa. Simplemente supone implementar un camino de mejora con una determinada metodología y algunas herramientas (Pérez, 2003).

## **5.7. PLANTAS MEDICINALES**

Las plantas han sido empleadas para aliviar los males de la humanidad desde tiempos inmemoriales. El conocimiento empírico acerca de las plantas y sus efectos curativos se acumuló durante muchos milenios y posteriormente pasó a ser parte integral de sistemas y tradiciones curativas como la medicina tradicional china o las tradiciones curativas de los indios norteamericanos. Aunque a partir del siglo pasado el empuje de la industria farmacéutica hizo que la terapéutica fundamentada en el empleo de plantas viniera a verse como una práctica “primitiva” e irracional en décadas recientes la fitoterapia ha experimentado un extraordinario resurgir. En la actualidad se llevan a cabo cada día descubrimientos científicos que confirman el enorme potencial curativo que posee el mundo vegetal y que están transformando la fitoterapia en una práctica muy distinta a la de nuestros antepasados. Estos descubrimientos presentan nuevos retos. La cantidad de plantas con propiedades curativas es tal que nadie puede dominar la totalidad del conocimiento de esta materia.

No hay duda de que la ciencia y la tecnología nos pueden ayudar a descubrir y utilizar las propiedades terapéuticas de las plantas de forma mucho más efectiva (Valle, 2005).

### **5.7.1. Importancia de las Plantas Medicinales**

Las plantas nos resultan extremadamente útiles. Por una parte nos aportan el oxígeno necesario para poder respirar. Pero además nos aportan nutrientes para que podamos alimentarnos. El uso de las plantas como alimento ha supuesto una búsqueda desde los inicios de la humanidad de aquellas especies que resultaban comestibles de aquellas que no lo eran. En esta búsqueda el hombre ha experimentado en su propio cuerpo y ha comprobado como lo que pretendía que fuese un alimento se convertía en un mortal veneno.

A lo largo de la historia las civilizaciones se han movido alrededor de las plantas, constituyendo los seres vivos que más han influido en la humanidad. La conservación de las semillas en barro cocido permitió liberarse de la recolección de plantas silvestres y el *invento de la agricultura* con la consecuente desaparición progresiva de las culturas nómadas. La búsqueda de especies permitió el descubrimiento del continente americano y la aparición del colonialismo. Igualmente, la búsqueda de especies medicinales, narcóticas o con propiedades afrodisíacas ha movido al hombre a buscar en los lugares más recónditos.

La importancia de las plantas medicinales se hace más patente en la actualidad en los países en vías de desarrollo. En Pakistán se estima que un 80 % de las personas dependen de estas para curarse, un 40 % en la China. En países tecnológicamente avanzados como los Estados Unidos se estima que un 60 % de la población utilizan habitualmente plantas medicinales para combatir ciertas dolencias. En Japón hay más demanda de plantas medicinales que de medicinas oficiales.

La medicina moderna, a través de los análisis clínicos, ha conseguido precisar la validez de aquellas plantas que la tradición había utilizado a base del método de ensayo y error. Muchas resultaron ser validas; otras demostraron ser inocuas; otras potencialmente peligrosas. Han sido precisamente los análisis bioquímicos

los que han podido determinar cuales son los componentes principales de las plantas medicinales. - los llamados **principios activos**.

La capacidad de la moderna industria química de producir estos principios sin la ayuda de las plantas no supone negar la importancia que estas tienen y seguirán teniendo en el futuro.

Entre los principales argumentos de defensa de las plantas medicinales tenemos los siguientes:

- *Un banco de futuras medicinas por descubrir*

Existen aproximadamente medio millón de plantas con flores, la mayoría de las cuales no ha sido investigada y cuyos principios podrían ser decisivos en la curación de enfermedades actuales o venideras.

- *Medicina sinérgica*

Se ha comprobado en muchos casos que la aplicación de un componente aislado no ha tenido el efecto deseado, esto, porque no tiene el mismo poder curativo que cuando se toma en conjunto con el resto de los componentes. Los componentes de las plantas tienen un efecto sinérgico, es decir interactúan todos a la vez, de manera que algunos usos pueden complementar o potenciar a otros o neutralizar sus posibles efectos negativos. Se ha comprobado como el licopeno, un flavonoide, presente en los tomates tiene una gran capacidad para prevenir o detener el avance del cáncer. Estudios realizados en ratones han demostrado como la ingestión de polvo de tomate reducía los niveles de cáncer en una proporción mayor que la administración de licopeno puro.

- *Apoyo de la medicina oficial*

El tratamiento de enfermedades muy complejas puede requerir en algunos casos el apoyo de las propiedades medicinales de las plantas o de los derivados que ellas nos proporcionan. La importancia del taxol un derivado obtenido del tejo del Pacífico (*Taxus brevifolia*) en la curación del cáncer y especialmente en lo que se refiere al cáncer de seno ha sido aprobada por la misma F D A americana.

- *Medicina preventiva*

Finalmente, no debemos olvidar el carácter preventivo que las plantas tienen con respecto a la aparición de enfermedades. En este sentido las plantas superan a los remedios químicos que se aplican fundamentalmente cuando ya ha aparecido la enfermedad. Se ha comprobado como la ingestión de alimentos naturales

puede prevenir muchas patologías. Se admite que la ingestión de vegetales con propiedades antioxidantes , especialmente aquellos que pertenecen al grupo de las brasicáceas, como coles, rábanos, etc., o ciertas liliáceas, como el ajo o la cebolla tienen la capacidad de contrarrestar la aparición de ciertas enfermedades degenerativas como el cáncer u otras enfermedades del aparato circulatorio (Martínez, 2005)

### **5.7.2. Aprovechamiento de Plantas Medicinales**

Las plantas medicinales pueden aprovecharse de distintas formas: en extractos, tisanas, jarabes, jugos, linimentos, tinturas, ungüentos y polvos.

Para obtener las sustancias activas de las plantas medicinales, se recurre frecuentemente a la técnica de la extracción, este proceso consiste en incorporar las sustancias activas de una planta a un líquido, que generalmente suele ser agua o alcohol; se puede realizar en frío o en caliente, y el producto resultante puede ser una solución más o menos concentrada en función de la sustancia de origen, o espesarse por propio interés en base a la aplicación que se le vaya a dar, que puede ser para administrar por vía oral, o externamente en forma de baños, lavados, compresas, cataplasmas, colirios, lociones, etc. (Domínguez, 2004).

### **5.7.3. Formas de uso de las plantas medicinales**

Las plantas, según sus diferentes modos de uso o preparación, pueden actuar desde el plano propiamente físico (tejidos, órganos, y sistemas del cuerpo) hasta estados mentales, emocionales, o incluso el campo energético y espiritual, como en el caso de las esencias florales.

Muchas de las plantas se usan de múltiples formas. Y muchos de estos remedios pueden complementarse o tener efectos similares. Podemos beneficiarnos de las propiedades de las plantas por medio de alimentos o bebidas, baños, inhalaciones, colutorios, gargarismos, masajes, emplastos, entre otros.

Formas más corrientes de uso de las plantas medicinales:

- *Aceites esenciales*

Se obtienen por destilación y es la parte más potente de la planta. Se usan como condimento, en aromaterapia o para introducirlo en la piel a través del masaje. Los hay de Limón, Lavanda, Pino...

- *Aceites medicinales*

Son aceites, preferentemente de oliva puro, a los que se han añadido plantas digestivas, o con otras propiedades, cuya absorción por el organismo, es más fácil de ese modo. Hay aceites digestivos con Salvia de los prados, el Lúpulo o Limonero. Y digestivos y aromáticos con Laurel, Romero o Tomillo.

- *Aguas aromáticas*

Se preparan con aceites esenciales disueltos, normalmente, en alcohol, a los que se añade el agua. No se conservan más de un mes desde su preparación. Por ejemplo el agua carminativa contiene esencias de: Alcaravea, Limón, Cilantro, Hinojo y Menta.

- *Alimento*

Crudas o cocidas. Hay, aunque no seamos conscientes de ello, muchas plantas y frutas de las que comemos, con propiedades medicinales. Por ejemplo en ensaladas, el Diente de león o la Verdolaga. Y como verduras cocidas, la Ortiga o la Parietaria.

- *Baños*

Se añaden al agua de baño las propiedades medicinales de las plantas, ya sea en infusión, decocción, esencias, sales etc. Pueden ser relajantes como la melisa o la cebada. Estimulantes como el pino. O emolientes y limpiadoras como la manzanilla o el pensamiento.

- *Cocimientos*

Se obtiene hirviendo la planta durante quince o veinte minutos, si son flores o hierbas. Y de treinta a cuarenta minutos si se trata de raíces o cortezas leñosas. Se pueden usar de este modo la Zarza o la Grama común entre otras.

- *Compresas*

Puede ser una gasa humedecida en infusión o cocimiento de la planta, y colocada en la zona afectada. O prensar suavemente la planta cruda o hervida, envolverla en la gasa, y colocar sobre la piel. Por ejemplo la compresa de Brezo fresco.

- *Comprimidos, cápsulas, pastillas, píldoras, grageas o perlas*

Son preparados más o menos sólidos, a base del resultado de triturar o prensar las plantas. Otros menos densos, a base de aceites o extractos con sus propiedades. Podemos encontrar perlas de Germen de trigo, pastillas de Alfalfa.

- *Cremas*

Menos sólidas y más finas que los ungüentos, preparadas con más cantidad de agua. Se usan no solo para cosmética, sino para quemaduras, picaduras, contusiones o infecciones de la piel. Hay muchas, por ejemplo de Caléndula o Milenrama.

- *Emplastos*

Preparados para aplicar sobre la piel como las compresas, no obstante, pueden contener, además de las plantas, ácidos grasos y resinas. Al contacto con el cuerpo se reblandecen por el calor y se adhieren a la piel. Con hojas de Patata frescas, podemos hacer un emplasto para el dolor en articulaciones y con la harina de semillas de Linaza tenemos un emplasto ideal para "madurar" quistes o abscesos.

- *Esencias florales*

Son preparados que contienen la esencia vital de la planta. Hay más de un método para realizar este proceso, no obstante, se ha de llevar a cabo por personas que conozcan el tema y tengan la sensibilidad necesaria. Trabajan sobre estados emocionales o energéticos y su capacidad de sanar al hombre, abarca mucho más allá de la forma física.

- *Extractos*

Es una solución alcohólica (o con glicerina vegetal) que extrae las propiedades de las plantas. Es similar a la Tintura pero con un poco menos de concentración.

- *Gotas*

Son las sustancias medicinales de la planta diluidas en líquido, normalmente agua. Uno de sus usos más frecuentes es el de colirios para los ojos.

- *Infusión*

Se vierte agua hirviendo sobre la parte de la planta elegida, normalmente seca, y se deja en reposo unos minutos, diez o quince en la mayoría de los casos. Por ejemplo la Menta o la Melisa.

- *Inhalaciones o vapores*

Pueden hacerse hirviendo la planta e inhalando los vapores que desprende. O esencias ya preparadas, en un difusor. Pino o eucalipto, son de las más usadas, en ambos casos.

- *Jabones medicinales*

Son jabones tradicionales a los que se han añadido sustancias de plantas medicinales, para que aporten a la piel unas propiedades determinadas, Por ejemplo, la Avena que purifica y suaviza.

- *Jarabes*

Es una solución de azúcar, miel o melazas en agua, u otro líquido, al que se añaden las propiedades de una o más plantas, bien sea en extracto, cocimiento, etc. Así conseguimos una buena conservación y una fácil dosificación.

- *Maceración*

Es una forma de extraer la sustancia medicinal de la planta, dejándola en un líquido frío o caliente, que puede ser agua, vino, aceite o alcohol, variando el tiempo del proceso, según el tipo de planta. Generalmente de doce a veinticuatro horas en agua, como sería el caso del Regaliz. Y diez o quinde días en alcohol. Por ejemplo: La Cariofilada.

- *Polvo*

Es el resultado de la trituración de las plantas, hasta conseguir un polvo muy fino que se puede esparcir sobre heridas, como el Tomillo y la Consuelda, o para disolver en líquidos para beber, como la Ajedrea o el Salsifí.

- *Tinturas*

Soluciones hidroalcohólicas, donde se han extraído las propiedades de la planta seca, sumergiéndola en agua, vino, vinagre o éter. Las más corrientes se obtienen en alcohol, como la de Genciana o Tormentilla.

- *Ungüentos*

Preparados a base de sustancias extraídas de las plantas, más alguna sustancia grasa (aceite, vaselina, lanolina...), se usan en picaduras, golpes, contusiones o quemaduras. Se venden preparados con diversas formulas y distintos ingredientes.

- *Vinagres aromáticos*

Consiste en dejar macerar dentro del vinagre algunas hierbas aromáticas (Ajo, Laurel, Romero,...).

- *Vinos medicinales*

Durante un tiempo prolongado, se macera la planta en vino, tinto o blanco según se precise. Por ejemplo, la hierba de Santa María en vino blanco durante diez días (Hoyo, 2004).

#### **5.7.4. Comercialización de Plantas Medicinales**

Las plantas medicinales y aromáticas y sus productos derivados, son reconocidas en la actualidad como productos de un gran potencial de comercialización a nivel nacional e internacional. Es por esto que en los últimos años, las plantas medicinales y aromáticas hacen parte de múltiples programas de desarrollo rural comunitario y de proyectos de desarrollo de diversas entidades estatales, privadas y ONGs, ya sea como actor principal (proyectos de desarrollo a partir del comercio de plantas medicinales), o como actor secundario (programas de alimentación secundaria, etc., que acompañan o complementan grandes cultivos de otras especies). Pero existe un vacío en la información de mercados, y al final, todos estos programas se enfrentan a dificultades que aparecen justo en el momento de la comercialización.

Lo cierto es que para la mayoría de especies de plantas medicinales colombianas no existen datos consolidados sobre comercialización a nivel nacional e internacional, volúmenes transados o la distribución y el estado de conservación de las mismas. Poco de esto se conoce o se encuentra registrado en la literatura de una forma sistematizada (Díaz, 2003).

#### **5.8. FITOTERAPIA**

La Fitoterapia es la utilización de plantas o partes de ellas con fines terapéuticos y viene siendo utilizada por los animales y el hombre propio desde la Prehistoria. De hecho, la mayor parte de los fármacos actuales están basados en los principios activos de las plantas.

La Fitoterapia es el uso de plantas -o partes de ella- con fines curativos y es tan antigua como el hombre mismo. Ya en la Prehistoria, cuando la Tierra estaba

plagada de plantas, flores y hierbas, nuestros antepasados acudieron a ellas - probablemente tras observar las costumbres de los animales y decidir imitarles- a fin de aliviar sus dolencias. Y así, gracias a la experiencia acumulada al presenciar tanto intoxicaciones como curaciones provocadas por la ingestión -en ocasiones accidental- de distintas especies vegetales, el hombre fue aprendiendo las virtudes curativas de algunas de ellas y las acciones tóxicas de otras. El hombre llegó así a poseer una gran intuición y capacidad de selección -que nosotros hemos perdido- para escoger justamente aquella planta para neutralizar el veneno de una serpiente, aquella flor para detener la hemorragia de una herida o aquella raíz que al masticarla calma los dolores cólicos.

Cuando el hombre pasó a convivir en sociedades gregarias, este conocimiento pasaría a convertirse en un elemento de poder y quedó restringido a los hechiceros y sacerdotes de la tribu, en quienes sus congéneres pasaron a depositar la responsabilidad de cuidar de la salud del conjunto. De ahí a que el uso de esos conocimientos se hiciera en rituales mágicos o de cariz religioso sólo hubo un paso. Muchas veces se asociaba la presunta actividad curativa de una planta a la similitud que ésta poseía, en cuanto a forma y aspecto, con el órgano sobre el que se pretendía actuar. Consecuentemente, se le daba un nombre alegórico. Así, la raíz de la mandrágora -planta muy tóxica- tiene una forma que asemeja la figura de un cuerpo humano por lo que nuestros antepasados entendían que debía ser adecuada para promover la fecundidad. Y de la misma manera, la pulmonaria (se creía que sus hojas manchadas representaban la superficie de un pulmón enfermo con nódulos tuberculosos) sería adecuada para tratar las afecciones pulmonares, los frutos del nogal (las nueces) serían buenos para mejorar la actividad cerebral, etc.

En suma, el saber popular sobre las propiedades curativas de las plantas forma parte de la herencia cultural de los pueblos. Denominándose Etnobotánica a la parte de la Botánica que se ocupa del estudio de esta información acumulada a lo largo de tantos años.

Más modernamente, a partir de estos conocimientos, la ciencia comenzaría a investigar las virtudes curativas o terapéuticamente aprovechables reales de las plantas, averiguar su composición química y separar sus distintos principios activos.

¿Por qué y para qué? Pues porque la actividad de una droga depende, en primer lugar, del principio o principios activos mayoritarios que contiene pero éstos suelen ir acompañados de otros principios que potencian -o mejor, modulan- la acción de los primeros. La proporción en la que se encuentran unos y otros es muy variable. También es enorme la variabilidad que existe en cuanto a la fórmula química de cada principio aislado. Y teniendo en cuenta que sólo cambiando un grupo químico de posición la actividad farmacológica puede ser completamente opuesta y que unos principios son a veces sustancias simples pero otras son mezclas complejas (como los aceites esenciales) es evidente que lo más práctico es no partir de cero y fijarse en lo que ya existe y, además, funciona. Y para eso lo mejor es observar la Naturaleza.

Luego, una vez separados los principios activos y realizados con éxito las pruebas pertinentes, los científicos aceptan que esa planta pueda ser empleada con finalidad curativa.

Las industrias farmacéuticas, para sintetizar en el laboratorio un medicamento nuevo, suelen pues partir de estos principios activos y posteriormente proceden a "*mejorar*" su actividad, modificando su fórmula química o acompañándolos de otros principios sinérgicos (que potencian la acción), reguladores o correctores así como otras sustancias -naturales o no- cuyas características ya dependen de la forma de dosificación a utilizar (la llamada *forma farmacéutica*).

En general, la tendencia actual de las industrias es fabricar los denominados **fitofármacos**, que pueden llegar a ser mezclas muy complejas de principios activos de fuentes naturales (plantas) de similar o diferente acción farmacológica destinados al tratamiento de determinadas patologías. En algunos casos corrigiendo las características indeseables -como pueden ser el olor o el sabor desagradables (corrección organoléptica)-, en otros añadiendo drogas o principios demulcentes (suavizantes) a aquellos que son irritantes, etc. Unas veces se emplea la droga completa (hojas, flores, raíces...), otras se utiliza solamente un principio activo y algunas más se mezclan varios principios activos de la misma o diferentes plantas.

Y es esperanzador que actualmente, ante el mal uso y abuso de los fármacos de síntesis, de sus efectos adversos y de las contraindicaciones e interacciones con otros medicamentos (aunque también muchas plantas poseen estos

inconvenientes no son tan frecuentes a las dosis terapéuticas) se opte cada vez más por una medicina que utiliza los agentes naturales basándose en el principio hipocrático "Primum non nocere" (ante todo, no hacer daño) y por estimular la fuerza vital del individuo, la Vis Medicatrix Naturae (VALCÁRCEL, 2005).

### **5.8.1. Principio Activo**

Se denomina PRINCIPIO ACTIVO a toda sustancia dotada de actividad farmacológica. Los principios activos suelen ser metabolitos secundarios de la planta, es decir, que no son fundamentales para ella (suele tratarse de sustancias de reserva, productos para repeler o para atraer a los insectos para la polinización, etc.) (VALCÁRCEL, 2005).

### **5.8.2. Droga**

Es la parte o partes utilizadas de la planta que contienen la mayoría de los principios activos, y/o que los contienen en la proporción adecuada. (No debe confundirse con las "drogas" que son objeto de narcotráfico). Por ejemplo, la droga de la frágula es la corteza envejecida de la gayuba, que son las hojas, de la biznaga los frutos, de la genciana la raíz, etc. Hay que destacar que, en ocasiones, diferentes partes de una planta tienen principios activos distintos por lo que tendrán acciones farmacológicas también distintas (podemos tener varias drogas de la misma planta) (VALCÁRCEL, 2005).

## **5.9. EXTRACTOS**

Los extractos son sustancias, más bien concentradas, obtenidas mediante maceración en determinados líquidos, como agua, alcohol, éter, o mezcla de éstos.

Se suelen aplicar en gotas o mediante mezclas diversas, y pueden tener consistencias líquidas, densas, fluidas o secas. Los extractos líquidos, como los de tomillo, son ligeramente espesos, parecidos a los de un almíbar. Los extractos fluidos, como los del helecho macho, tienen consistencia similar al de la miel

fresca. El extracto denso, como el de la belladona, contiene un máximo del 20% de agua, mientras que el 80% es materia seca. El extracto seco, como el del ruibarbo, tiene solamente un 5% de agua, por lo que puede ser convertido fácilmente en polvo (Domínguez, 2004).

### **5.9.1. Extractos Etanólicos**

Una de las formas farmacéuticas oficiales empleadas, para aprovechar las maravillosas propiedades terapéuticas de las hierbas Medicinales, ha sido y serán los extractos etanólicos de los vegetales.

El procedimiento extrae por la acción de los alcoholes, todas las sustancias vegetales, manteniéndolas en suspensión.

Estos, además de conservarse por largos períodos de tiempo, facilitan la administración, ya sea en gotas o pequeñas dosis, y sus efectos son rápida y efectivamente reconocidos (Domínguez, 2004).

## **6. METODOLOGÍA**

### **6.1. EVALUACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA**

Se hace una evaluación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales adoptadas de acuerdo a la Resolución 03131 de 1998 (ANEXO A).

La finalidad de ésta evaluación es encontrar las principales falencias que se presentan en Productos Naturales ARAL - THEL y determinar sus posibles soluciones.

## **6.2. ESQUEMA DE CUMPLIMIENTO DE ACTIVIDADES**

De acuerdo a los parámetros que aún no se cumplen en la empresa, se desarrolla un esquema de cumplimiento de actividades para la certificación en buenas prácticas de manufactura requerida por el INVIMA (ANEXO B).

# **7. RESULTADOS**

## **7.1. EVALUACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA**

En el desarrollo de la evaluación se determina que productos naturales ARAL – THEL carece de los siguientes parámetros:

- Jefe del departamento de Control de la Calidad encargado de aprobar o rechazar las materias primas, de envasado, intermedios, a granel y productos terminados, evaluar los registros de los lotes, verificar que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias que aseguren la calidad del producto, aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros procedimientos de control de la calidad y asegurar que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control.
- Desarrollo de análisis en laboratorios (físicoquímico y microbiológico) para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción, con el fin de evitar la contaminación (cruzada y microbiológica) y confusión.
- Especificaciones adecuadamente autorizadas y fechadas, incluyendo pruebas de identidad, contenido, pureza, y calidad, tanto para las materias primas y de envasado como para los productos terminados; cuando sea apropiado, se establecen también especificaciones para los productos intermedios y a granel. Se incluye también especificaciones para agua, disolventes y reactivos (ácidos y bases, por ejemplo) usados en la producción. Cada especificación es aprobada y mantenida por la unidad de control de la calidad. Las especificaciones se revisan en forma periódica para actualizarlas de acuerdo con las nuevas ediciones de la farmacopea adoptadas oficialmente en Colombia u otros compendios oficiales.
- Instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos; condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse.
- Procedimientos de operación normalizados para el muestreo, los cuales especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para recoger muestras.
- Requisitos básicos de control de calidad, como los métodos de ensayo.
- Registros (manualmente o mediante instrumentos registradores), que sirven para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo,

inspección, ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada.

- Sistema de aseguramiento y control de la calidad.
- 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 registrando las pruebas efectuadas.
- Registros de los análisis, que como mínimo debe incluir el nombre del material o producto y cuando corresponda, de la forma farmacéutica. Referencias a las especificaciones y procedimientos de 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.
- Procedimientos de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también, cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de los equipos para análisis y su calibración. Mantenimiento, limpieza, y saneamiento.
- Pruebas para verificar si quedan residuos, mediante la adopción de medidas técnicas y administrativas, para evitar la contaminación cruzada y microbiológica.
- Inspección, investigación y obtención de muestras con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos.
- Procedimientos escritos que asignan responsabilidades y metodología en saneamiento, describiendo en detalle las instrucciones de limpieza, equipos y materiales a ser utilizados.
- Limpieza adecuada de las instalaciones y en caso necesario, desinfección de acuerdo a los procedimientos escritos y detallados.
- Validación de la desinfección del área de productos especiales, utilizando recuento de microorganismos del medio ambiente, frotis de superficies, de equipos y pisos.
- Operaciones periódicas de control microbiológico a las áreas donde se procesan productos susceptibles de contaminación microbiana.

- Balanzas y otros equipos de medición, dotados del alcance y precisión adecuados, los cuales están calibrados conforme a un cronograma fijo.
- Manual autorizado que contenga las instrucciones escritas para realizar el mantenimiento preventivo de cada una de las máquinas y equipos, así como de las instalaciones de los servicios, por ejemplo: Las instrucciones incluyen forma, periodicidad, método de registro, etc., de los trabajos realizados para el mantenimiento y arreglos eventuales de los equipos o máquinas.
- Sustancias de referencia disponibles en forma de sustancias de referencia oficiales, sustancias de referencia preparadas y validadas por el fabricante y como patrón de referencia herbario.
- Disposición de farmacopeas, sustancias de referencia, espectros de referencia, patrones herbarios y otros materiales de referencia en el laboratorio de control de la calidad.
- Procedimientos de operación normalizados para cada instrumento y equipo, colocando la transcripción escrita de los mismos cerca de dichos instrumentos y equipos, para que puedan ser consultadas.
- Evaluación del producto terminado, la cual 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.
- Instrucciones de las pruebas dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto, en el control de materias primas, productos intermedios, a granel y terminados.
- Instrucciones escritas referentes a la autoinspección, con el fin de establecer un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos el control de calidad.
- Auditoría interna de calidad, encargada de verificar si las actividades relacionadas con la calidad están conformes con lo especificado en el área control de la calidad. Las acciones correctivas después de una auditoría interna son documentadas.
- Adecuada ventilación para prevenir la formación de vapores nocivos.

Con respecto a los parámetros que aún no se cumplen en la empresa, se considera de principal importancia desarrollar las actividades que se determinan en el esquema.

## **7.2. ESQUEMA DE CUMPLIMIENTO DE ACTIVIDADES**

De acuerdo al esquema de cumplimiento de actividades, los mecanismos que se requieren para cada actividad son desarrollados a continuación:

### **7.2.1. IMPLEMENTACIÓN DE PRUEBAS Y ENSAYOS**

Los análisis antes realizados en la empresa eran por contrato, razón por la cual se requiere la implementación de pruebas y ensayos en los laboratorios (microbiológico y fisicoquímico), ya que las autoridades legisladoras exigen a cada empresa laboratorios propios, con el respectivo acondicionamiento, que brinde una mayor confiabilidad a cada uno de los productos que allí se elaboran.

Al iniciar la pasantía, los reactivos fueron ordenados, inventariados, clasificados según su peligrosidad e incompatibilidad química y codificados de acuerdo a los colores (ANEXO C).

Como resultado del inventario se determinó la importancia de la compra de reactivos necesarios para la elaboración de algunos análisis, como por ejemplo: Vainillina y ácido difenil bórico-2-aminoetiléster, reveladores necesarios para las cromatografías cuando el componente principal es un flavonoide.

Los reactivos hechos en el laboratorio fueron preparados de conformidad con los procedimientos escritos y fueron etiquetados adecuadamente. En la etiqueta se indicó la concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la revalidación y las condiciones de almacenamiento.

Se realizó un inventario general de materiales y equipos; como cada uno de los equipos ya estaba marcado, se procedió a elaborar los protocolos de

mantenimiento, calibración e instrucciones de uso (ANEXO D), todo esto con el fin de asegurar su manejo y generar una mayor confianza.

Además se realizaron los protocolos correspondientes a Control de limpieza y desinfección de los equipos y del laboratorio para análisis fisicoquímicos y microbiológicos (ANEXO E).

## **7.2.2. DETERMINACIÓN DE MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA PLANTAS**

Inicialmente se conoció la lista de plantas aprobadas por el INVIMA, se hicieron consultas bibliográficas acerca de los métodos de análisis para plantas utilizadas en la producción de ARAL-THEL.

Se definió en conjunto con el Director Técnico y el coordinador de calidad, cuales son los métodos de análisis que se utilizarán de acuerdo a la British Herbal Pharmacopoeia, al Plant Drug y otros que sean aprobados por la comisión revisora de productos farmacéuticos.

### **7.2.2.1. ANÁLISIS AL MATERIAL VEGETAL (BRITISH HERBAL PHARMACOPOEIA)**

#### **7.2.2.1.1. Material extraño: No más del 2%**

Material extraño es material que consta de cualquiera o todos los siguientes:

Órganos extraños: Material proveniente de origen de la planta, pero que no se define como droga.

Elementos extraños: Material no proveniente del origen de la planta y tampoco de origen vegetal o mineral.

La determinación del material extraño se hace pesando 100-500g del material vegetal que se va a examinar, luego se extiende en una capa delgada, con el fin de detectar el material extraño por inspección mediante el uso de una lupa 6X. Se separa y se pesa, calculando así el porcentaje presente de material extraño.

Por ejemplo, peso de material extraño en 150g de material vegetal: 0.80g

$(0.80 / 150) * 100 = 0.53\%$  ← Porcentaje menor al 2% (Aprobado)

#### **7.2.2.1.2. Cenizas totales: No más del 10%**

EQUIPO: MUFLA TERRIGENO 220V. 2800W. T°máx: 1200 °C



FIGURA 1. Mufla

Distribuir 1g del vegetal pulverizado a ser estudiado en el crisol. Secar a 100-105° C durante 1 hora y luego quemar hasta masa constante en una mufla a 600-625° C, dejar enfriar el crisol en un desecador.

Si después de la quema prolongada, la ceniza inmóvil contiene partículas negras, diluir en agua caliente, filtrar a través de un papel filtro y quemar el residuo y el papel filtro. Combinar el filtrado con la ceniza, cuidadosamente evaporar hasta sequedad y quemar hasta masa constante, pesar la ceniza.

#### **7.2.2.1.3. Cenizas insolubles en HCl: No más del 2%**

Ceniza insoluble en ácido es el residuo obtenido después de extraer las cenizas totales o sulfatadas con HCl R, calculado con referencia a 100g del material vegetal.

El crisol contiene el residuo de la determinación de cenizas totales o sulfatadas, se adicionan 15 mL de H<sub>2</sub>O y 10 mL de HCl R, cubierto con un vidrio reloj. Hervir la mezcla suavemente durante 10 minutos y dejar enfriar. Filtrar a través de un filtro para ceniza menor, lavar el residuo con agua caliente hasta que el filtrado sea neutro, secar, quemar hasta falta de brillo rojo, dejar enfriar en el desecador y pesar.

Recalentar hasta que la diferencia entre dos pesos consecutivos no sea mayor a 1g.

#### **7.2.2.1.4. Extracto soluble en etanol**

Macerar 5g del material vegetal previamente secado al aire y con ausencia de sol, llevarlos a un balón con 100 mL de etanol durante 24h, agitar frecuentemente durante las primeras 6h y luego poner verticalmente durante 18h. Filtrar, tomando precauciones frente a la pérdida de etanol, evaporar 20 mL del filtrado para secar.

Calcular el porcentaje del extracto soluble en etanol con referencia al material vegetal secado al aire, debido a que el porcentaje de extracto soluble en etanol para cada planta es diferente, dependiendo de su composición.

#### **7.2.2.1.5. Extracto soluble en agua: No menos del 20%**

Se procede como para el extracto soluble en etanol, pero usando cloroformo-agua en lugar de etanol.

#### **7.2.2.1.6. Análisis macroscópico**

Son los aspectos generales relativos a la textura, dureza, gomosidad, residuos de insectos, astillas, residuos de material extraño, presencia de moho, presentación global, consistencia.

### 7.2.2.1.7. Análisis microscópico

EQUIPO: MICROSCOPIO BAUSCH & LOMB 120V. 30W. 50/60 Hz.

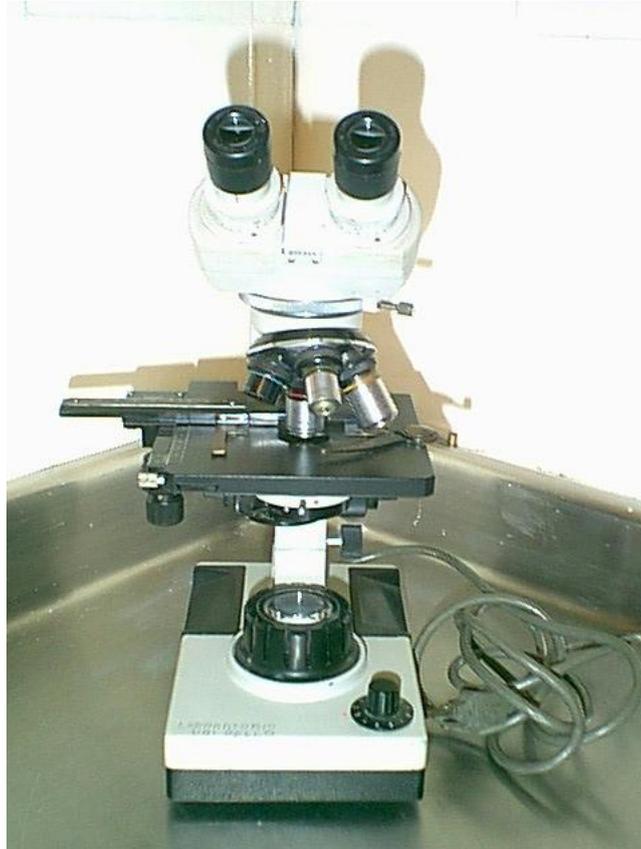


FIGURA 2. Microscopio

Permiten una rápida identificación botánica de la especie, además de las posibles alteraciones en sus tejidos vegetales.

Dos factores son fundamentales para lograr un producto fitoterapéutico: la calidad de la materia prima y el solvente elegido para su extracción.

El control de la materia prima vegetal debe iniciarse desde su cultivo, los principios activos deben conservarse durante el proceso de secado evitando mínima humedad residual que genere contaminación por hongos y durante el transporte a los centros de elaboración.

Los análisis morfológicos a niveles macros y microscópicos permiten una rápida identificación botánica de la especie y la determinación de ausencia de adulterantes y materiales extraños como restos de insectos, órganos vegetales que no interesan para la materia prima.

Los análisis para el material vegetal previamente definidos en conjunto con el Director Técnico y el coordinador de calidad se realizaron periódicamente, de ésta manera fue posible determinar su liberación o rechazo antes de empezar el proceso en la planta de producción.

No se presentó ningún caso de rechazo.

#### **7.2.2.2. ANÁLISIS FISICOQUÍMICOS DE AGUAS (UNITED STATE PHARMACOPOEIA)**

El agua potable es utilizada para el lavado de materiales, pisos, etc.; y cuando va a ser utilizada en el proceso de preparación de algún producto ésta sufre una desmineralización a través de unas resinas aniónicas y catiónicas, así, al llevar a cabo un seguimiento de la calidad de esta agua mediante los análisis que veremos a continuación, se puede determinar el tiempo adecuado para realizar una regeneración de las resinas y así evitar algún cambio en los productos que se elaboran. Luego de obtener un producto de óptima calidad y de cumplir con los parámetros exigidos por la ley sale al mercado.



FIGURA 3. Desmineralizador

Para los análisis fisicoquímicos de aguas se determinó la realización de los siguientes análisis basados en La USP XXIV (United State Pharmacopoeia).

#### **7.2.2.2.1. Determinación de Cloruros**

A 100 mL de agua adicionar cinco gotas de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata TS.

La mezcla no debe producir opalescencia.

#### **7.2.2.2.2. Determinación de Sulfatos**

A 100 mL de agua adicionar 1 mL de cloruro de bario TS.

La mezcla no debe producir turbidez.

### 7.2.2.2.3. Determinación de Sustancias Oxidables

A 100 mL de agua adicionar 10 mL de ácido sulfúrico 2N y calentar a ebullición. Adicionar 0.1 mL de permanganato de potasio 0.1N y ebullicir durante diez minutos. La mezcla genera un color rosa que no debe desaparecer completamente.

### 7.2.2.2.4. Determinación de Dióxido de Carbono

A 25 mL de agua adicionar 25 mL de hidróxido de calcio TS. La mezcla debe permanecer clara (sin turbidez).

### 7.2.2.2.5. Determinación de Calcio

A 100 mL de agua adicionar 2 mL de oxalato de amonio TS. La mezcla no debe producir turbidez.

### 7.2.2.2.6. Determinación de pH



FIGURA 4. pH metro

Es determinado potenciométricamente en una solución preparada por la adición de 0.30 mL de solución saturada de cloruro de potasio a 100 mL de agua.

El pH debe estar comprendido entre 5.0 y 7.0.

#### **7.2.2.2.7. Determinación del Límite de amonio**

A 100 mL de agua adicionar 2 mL de yoduro de potasio mercúrico alcalino TS. Ningún color amarillo producido inmediatamente es más oscuro que el de un control que contiene 30 µg de amoníaco en agua altamente purificada.

En cuanto a los resultados obtenidos durante los análisis para el agua desmineralizada, estos estuvieron siempre dentro de los límites establecidos por la ley, determinando así el tiempo en que es necesaria la regeneración de las resinas, de ésta manera se garantizó parte de la calidad de los productos y se controló y aseguró la calidad del agua.

#### **7.2.2.3. ANÁLISIS FISICOQUÍMICOS DE ALCOHOL**

Al alcohol utilizado como materia prima se le realizó el seguimiento desde su lugar de procedencia hasta su llegada a la empresa. De una manera comparativa éste es analizado estrictamente, de acuerdo a la ficha técnica del alcohol exigida al proveedor (ANEXO J).

#### **7.2.2.4. ANÁLISIS AL PRODUCTO TERMINADO**

Se determinó la realización de análisis fisicoquímicos y microbiológicos al producto terminado con el fin de ofrecer a la comunidad una mayor confiabilidad frente a los productos que se realizan en la empresa.

Los análisis sobre el producto terminado se realizan cada vez que un lote piloto termina su proceso y es adecuado para su salida.

Estos análisis determinan la liberación o el rechazo del producto.

#### **7.2.2.4.1. Volumen promedio**

Los envases con los que se trabaja en la empresa tienen una capacidad de 60 mL, por ende el volumen promedio exigido es 58-60 cm<sup>3</sup>.

#### **7.2.2.4.2. Grado alcohólico**



FIGURA 5. Montaje para la determinación del Grado Alcohólico

Se adicionan 200 mL aproximadamente de cada producto en una probeta, se toma la temperatura y se introduce el alcoholímetro. Se corrige el valor obtenido mediante una tabla para temperaturas en relación con el grado alcohólico.

#### **7.2.2.4.3. Densidad**

Se calibra el picnómetro:

- Pesar el picnómetro vacío.
- Pesar el picnómetro con agua para obtener mediante la diferencia el peso del agua ( $m_{\text{agua}}$ ).
- Tomar la temperatura del agua y buscar en la tabla que relaciona la temperatura con la densidad, la densidad respectiva.
- Teniendo la densidad y la masa se obtiene el volumen real del agua, mediante la fórmula:  $\text{DENSIDAD} = \text{MASA} / \text{VOLUMEN}$



FIGURA 6(a). Montaje para la calibración del picnómetro

Después de que el picnómetro está calibrado, tomar la densidad del producto terminado, así:

- Pesar el picnómetro vacío.
- Pesar el picnómetro con el extracto (producto terminado) para obtener mediante la diferencia el peso de éste.

El resultado de la densidad es diferente, de acuerdo a la composición (planta) del producto que se esté analizando.



FIGURA 6(b). Montaje para la determinación de la Densidad

#### 7.2.2.4.4. pH

Se realiza la calibración según el procedimiento indicado anteriormente, se ajusta el mando “°C” a la temperatura de la solución a medir.

Se sumerge el electrodo en la solución a analizar y se lee el valor de pH en la ventanilla de indicación tras un período de tiempo razonable para el equilibrio de la temperatura.

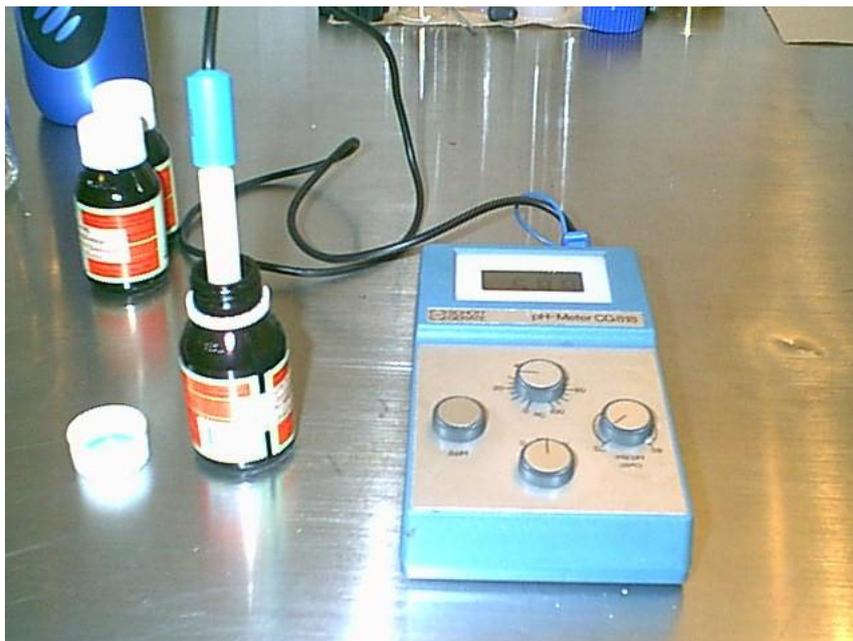


FIGURA 7. Montaje para la determinación del pH

#### 7.2.2.4.5. Cromatografía

La cromatografía capa delgada es considerada de gran importancia, ya que con ésta se confirma la presencia del principio activo en cada uno de los productos.

- Método para la Cromatografía capa delgada:

Preparar el solvente sistema de acuerdo a los componentes principales de cada producto – sistema prescrito en la monografía de La British Herbal Pharmacopoeia y vaciar dentro del tanque hasta una profundidad que no exceda los 15 mm. Alinear la pared del tanque con papel filtro, humedecer el papel con el solvente, luego cerrar la tapa y dejar quieto durante 1 hora en un salón logrando condiciones saturadas de temperatura.

Si la monografía especifica que las condiciones no saturadas deberán ser usadas, luego el método deberá seguir con la excepción de que el tanque no deberá ser alineado con papel filtro y el sistema solvente deberá adicionarse inmediatamente antes de poner la lámina en el tanque.

Aplicar la solución prescrita para la absorción con un aplicador adecuado; las bandas son: 2 cm de largo y 1-3 mm de ancho en una línea paralela y 20 mm en el borde bajo de la lámina. Las bandas no deben ser cercanas a 20 mm de lado

de la lámina y las bandas deben ser separadas por unos 15 mm mínimo. Señalar el lado de la lámina en 15 cm o la distancia prescrita en la monografía, sobre la línea de aplicación.

Dejar el solvente a evaporar, luego poner la lámina en el tanque, lo más vertical que se pueda, asegurándose que las líneas de las bandas aplicadas estén sobre el nivel del solvente.

Tapar y dejar el tanque quieto a temperatura estable (20°C preferiblemente), sometiéndolo a la luz, hasta que el solvente ascienda por la lámina para dejar la marca.

Extraer la lámina del tanque, dejar el solvente hasta evaporación completa, someter a corriente de aire caliente si es necesario.

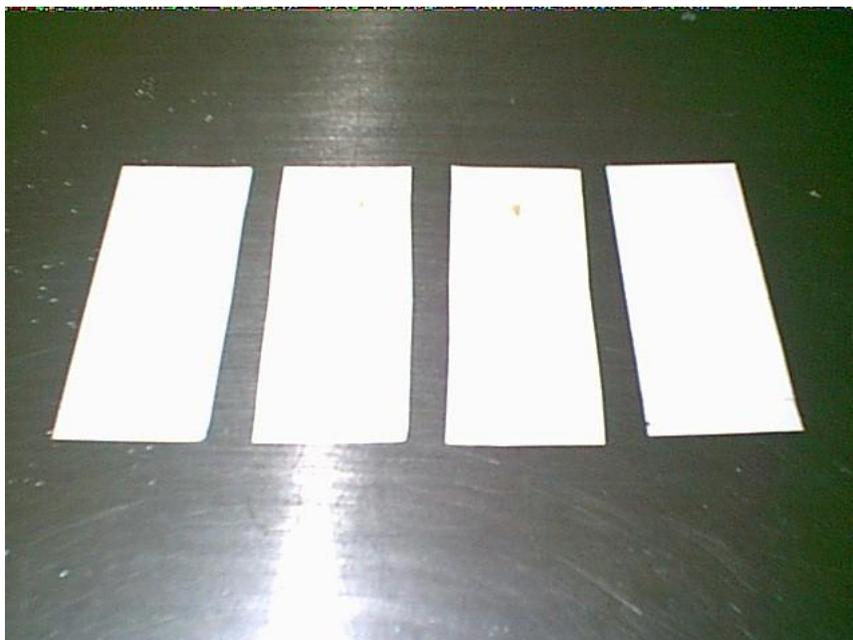


FIGURA 8. Identificación TLC

Visualización:

Examinar la lámina a la luz del día y luego proceder como se describe en la monografía. Cuando está prescrita una técnica para rociar (spray), el reactivo deberá ser aplicado con suavidad con un buen spray. Después de rociar la placa, ésta se deja secar a 110 °C durante 10 minutos y luego es observada bajo la luz ultravioleta a 266 y 324 nm.

Recordar el color de las bandas y sus posiciones relativas para la marca o marcas.

- Sistemas del solvente:

Solvente sistema A: Una mezcla de acetato de etilo : ácido fórmico anhidro : ácido acético glacial : agua (100:11:11:27)

Solvente sistema B: Una mezcla de cloroformo : metanol : agua (32:25:5)

Solvente sistema C: Una mezcla de tolueno : acetato de etilo (93:7)

Solvente sistema D: Una mezcla de tolueno : eter : 1.75M ácido acético (1:1:1), es agitado en un embudo de separación por 5 minutos. La fase superior es retenida como el sistema de solvente. Este sistema deberá ser preparado recientemente.

Solvente sistema E: Una mezcla de acetato de etilo : metanol : agua (10:1:1)

Otros sistemas de solvente son específicos en monografías individuales.

- Reactivos de rocío (spray):

Spray reactivo A: Una solución 1% w/v de ácido difenil bórico-2-aminoetiléster en metanol, seguido por la aplicación separada de un 5% w/v de solución de polietilenglicol 4000 en etanol 96%.

Spray reactivo B: Una solución de 1% w/v de yodo y 1% w/v de yodo potásico en etanol 96%, seguido por la aplicación separada de una mezcla en igual proporción de etanol 96% y ácido clorhídrico 8M.

Spray reactivo C: Mezclar 0.5 MI de anisaldehído con 10 MI de ácido acético glacial, 85 MI de metanol y 5 MI de ácido sulfúrico, en éste orden.

El reactivo deberá ser preparado recientemente.

Spray reactivo D: Cualquiera de los dos, 5% v/v solución de ácido sulfúrico en etanol 96%, seguido inmediatamente por la aplicación separada de una solución 1% w/v de vainilla en etanol 96% o disolver 0.3 g de vainilla en 85 mL de metanol y adicionar 3 mL de ácido sulfúrico. El reactivo deberá ser preparado recientemente.

Spray reactivo E: Una solución 1% w/v de vainilla en 50% v/v de ácido ortofosfórico acuoso. El reactivo deberá ser preparado recientemente.

Spray reactivo F: Una solución 0.5% w/v de sal fijamente azul BB en agua.

En la cromatografía, para la identificación de los principios activos se cuenta con métodos cualitativos, por ejemplo, para identificar la rutina presente en las hojas de la ortiga se cuenta con el método cualitativo de rutina en las hojas de la ortiga (ANEXO F).

#### **7.2.24.6. Microbiológico**

EQUIPO: CABINA DE FLUJO LAMINAR VERTICAL 110V. 1.5A.  
MONOFÁSICO

REF 24" x 12" x 6" / 03-2004

FILTRO HEPA 24" x 12" x 6" (03-03-2004)

INTEGRIDAD 99.99% - 0.3  $\mu$  - 100/100

Los análisis microbiológicos que se determinaron para el producto terminado son levaduras y mohos, recuento de aerobios totales y recuento de E-coli/ coliformes, considerados de gran importancia no solo en el producto terminado sino antes de empezar el proceso, para determinar el grado de pureza de cada uno de los productos.

#### **7.2.2.4.6.1. PETRIFILM LEVADURAS Y MOHOS**

#### **ALMACENAMIENTO**

1. Refrigerar las bolsas cerradas. Usar antes de la fecha de caducidad impresa en la bolsa.
2. Para cerrar las bolsas, doblar los extremos y cerrarlos con celo.
3. Mantener las bolsas cerradas de nuevo a  $\leq 21^{\circ}\text{C}$ , a  $\leq 50\%$  Humedad relativa. No refrigerar las bolsas abiertas. Usar las placas petrifilm durante un mes después de su apertura.

## **PREPARACIÓN**

4. Preparar una dilución del producto a 1:10 o superior
5. Añadir una cantidad adecuada de diluyente. Pueden ser los métodos Standard de tampón fosfato, agua peptonada al 0.1%, trisona sal, agua destilada, solución salina fosfato tamponada o tampón de Butterfield. No utilizar tampones que contengan citrato de sodio o tiosulfato.

En nuestro caso se utilizó el agua peptonada al 0.1%.

## **INOCULACIÓN**

6. Colocar la placa Petrifilm en una superficie plana. Levantar el film superior.
7. Con una pipeta perpendicular a la placa Petrifilm colocar 1 mL de muestra en el centro del film inferior.
8. Dejar caer el film superior con cuidado evitando introducir burbujas de aire.
9. Sujetando el aplicador por la barrita soporte, colocar el aplicador para Petrifilm levaduras y mohos sobre la placa Petrifilm.
10. Ejercer una presión sobre el aplicador para repartir el inóculo sobre el área circular. No girar ni deslizar el aplicador.
11. Levantar el aplicador. Esperar un minuto a que solidifique el gel.



FIGURA 9. Cabina de flujo laminar vertical

## INCUBACIÓN

12. Incubar las placas Petrifilm cara arriba en pilas de hasta 20 placas a temperatura de  $25^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$  durante 3 – 5 días.



FIGURA 10. Incubadora

## INTERPRETACIÓN

13. Leer las placas Petrifilm en un contador de colonias Standard tipo Québec o una fuente de luz con aumento.

### 7.2.2.4.6.2. PETRIFILM AEROBIOS TOTALES Y E. COLI / COLIFORMES

## ALMACENAMIENTO

1. Almacene los paquetes cerrados a una temperatura  $\leq$  a 8°C (46°F). Las placas deben usarse antes de su fecha de expiración. En áreas de alta humedad, donde la condensación puede ser un inconveniente, es recomendable que los paquetes se temperen a la temperatura del lugar de trabajo antes de abrirlos. Las Placas Petrifilm tienen un tiempo de vida útil de 18 meses desde su fecha de elaboración, observe la fecha de caducidad en la parte superior de la placa.

2. Para cerrar un paquete abierto, doble el envoltorio y colóquelo una cinta adhesiva para evitar el ingreso de humedad y por lo tanto alteraciones de las placas.

3. Mantenga los paquetes cerrados (según se indica en el punto 2) a temperaturas  $\leq$  a 25°C (77°F) y una humedad relativa  $\leq$  50%. No refrigere los paquetes que ya han sido abiertos. Utilice las placas Petrifilm máximo un mes después de abierto el paquete. Para almacenamiento prolongado de paquetes abiertos, una vez cerrados (según punto 2) colóquelo en un contenedor sellable (tipo funda con cierre) y almacénelo en congelación: para usar las placas, saque el paquete del congelador, retire el número de placas necesarias y guarde en las mismas condiciones antes descritas.

## **PREPARACIÓN DE LA MUESTRA**

4. Preparar al menos una dilución de 1:10 de la muestra.

5. Adicione la cantidad apropiada de uno de los siguientes diluentes estériles: tampón Butterfield (tampón IDF fosfato, 0.0425 g/L de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  y con Ph ajustado a 7.2), agua de peptona al 0.1%, diluyente de sal peptonada (método ISO 6887), Buffer de agua de peptona (método ISO 6579), solución salina (0.85 a 0.90%), caldo letheen libre de bisulfato o agua destilada.

NOTA: No utilizar buffer que contengan citrato, bisulfito o tiosulfato de sodio, porque pueden inhibir el crecimiento.

## **INOCULACIÓN**

6. Coloque la placa Petrifilm en una superficie plana y nivelada. Levante la lámina semitransparente superior.

7. Con la pipeta perpendicular a la placa Petrifilm coloque 1 ml de la muestra en el centro de la película cuadrículada inferior.

8. Libere la película superior dejando que caiga sobre la dilución. No la deslice hacia abajo.

9. Con el lado bordeado hacia abajo para el recuento de Aerobios totales y con el lado liso hacia abajo para el recuento de *E. coli* / coliformes, coloque el dispersor o esparcidor sobre la película superior, como atrapando el inóculo.

10. Presione suavemente el dispersor o esparcidor para distribuir el inóculo sobre el área circular. No gire, ni deslice el dispersor. Recuerde distribuir el inóculo antes de inocular una siguiente placa.

11. Levante el dispersor o esparcidor. Espere por lo menos 1 minuto a que se solidifique el gel y proceda a la incubación.

## **INCUBACIÓN**

12. Incube las placas cara arriba en grupos de hasta 20 unidades de altura. Puede ser necesario humectar el ambiente de la incubadora con un pequeño recipiente con agua estéril, para minimizar la pérdida de humedad.

## **INTERPRETACIÓN**

13. Las placas Petrifilm pueden ser contadas en un contador de colonias estándar u otro tipo lupa con luz.

Para el análisis microbiológico se cuenta con el tiempo de incubación y la temperatura para el recuento de Aerobios totales las cuales varían según el método (ANEXO G)

### **7.2.2.5. DOCUMENTACIÓN**

Se desarrollaron los siguientes protocolos que dan lugar a las buenas prácticas de manufactura en la parte externa al laboratorio (ANEXO H)

- Transporte de producto terminado al almacén
- Control de temperatura y humedad relativa en el área de insumos
- Recepción de material vegetal
- Procedimiento para la utilización de vestieres
- Procedimiento para el manejo y la conservación de etiquetas
- Control de fumigación para las plantas que hacen parte del herbario

Estos protocolos son propiedad de la empresa, razón por la cual no es posible mostrarlos todos en el anexo.

Se llevaron a cabo los procedimientos allí descritos y la evaluación de sus resultados, obteniendo la implementación de ésta parte teórica, primordial como base para cada una de las actividades que se desarrollan dentro de la empresa.

#### **7.2.2.6. COMPLEMENTACIÓN DEL HERBARIO**

Para complementar el herbario de las plantas utilizadas para la producción de los medicamentos que se manufacturan en ARAL-THEL se hizo una revisión bibliográfica completa, teniendo en cuenta el listado de plantas medicinales aceptadas con fines terapéuticos aprobados por el MINISTERIO DE SALUD, INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS (INVIMA).

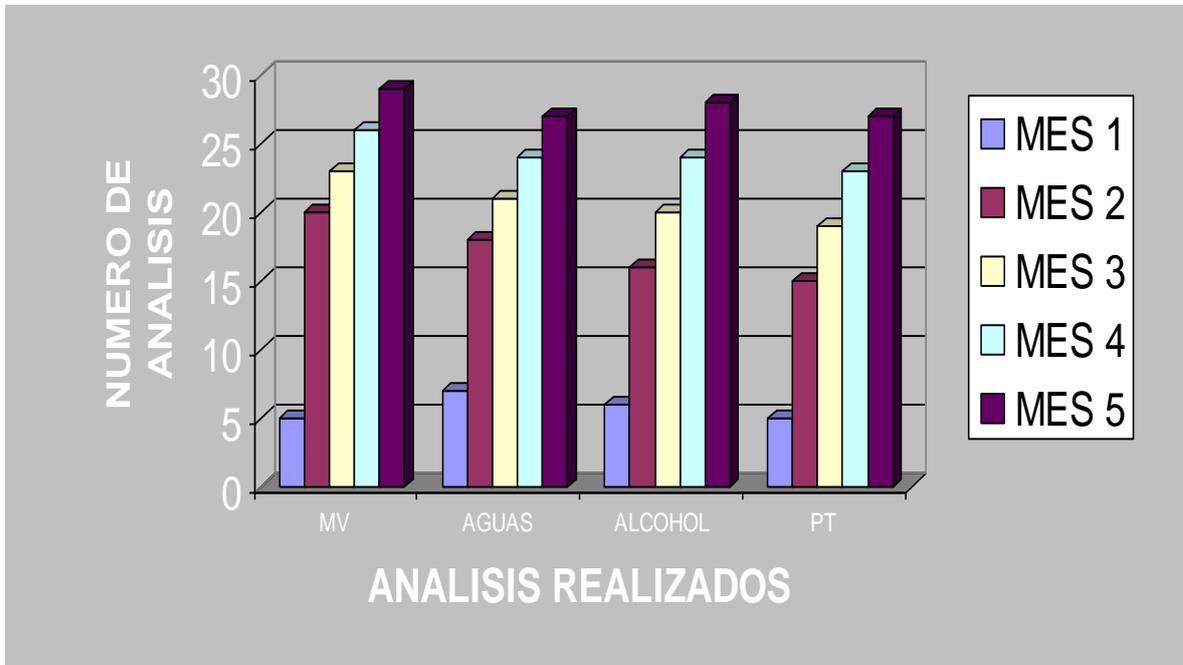
Las plantas con las que se trabaja en la empresa fueron enviadas a la Universidad de Antioquia, quien posee un laboratorio acreditado para hacer la respectiva clasificación y certificación.

Después de estar certificadas, cada espécimen fue recolectado en sus mejores condiciones: planta fresca, completa (hojas, tallo y raíz) y libre de hongos que puedan afectar la calidad de ésta.

Finalmente, fue llevado al Herbario de la Universidad del Quindío, donde se procedió al planchado y posterior secado de la planta.

Ese es el ejemplar que con su respectiva ficha técnica y bibliografía (ANEXO I) mantiene en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada para el efecto y con un control de fumigación permanente para evitar cualquier tipo de hongo o infección que pueda afectar a la planta; esta condición es de estricto cumplimiento por el hecho de referirse a material vegetal.

## INTERPRETACIÓN GRÁFICA DE LOS ANÁLISIS REALIZADOS DURANTE LA PASANTÍA



En la gráfica se demuestra que la cantidad de análisis realizados al material vegetal, agua y producto terminado fue incrementando cada mes, consolidando el desarrollo de éstos análisis implementados en conjunto con el Director Técnico de laboratorio y el jefe de control de calidad.

## 8. CONCLUSIONES

- Se diseñó y aplicó una evaluación de las Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales adoptadas de acuerdo a la Resolución 03131 de 1998, a las normas vigentes y a las que sean adoptadas por parte del INVIMA, con el fin de determinar cuales eran las principales falencias que se presentaban en Productos Naturales ARAL – THEL y encontrar sus posibles soluciones.
- Se diseñó y aplicó un esquema de cumplimiento de actividades para contribuir con el proceso de certificación en Buenas Prácticas de Manufactura, el cual permitió a la empresa la implementación y el desarrollo de métodos de análisis en los Laboratorios (físicoquímico y microbiológico) para el control de la calidad, la realización de algunos protocolos internos y externos al laboratorio y la complementación del herbario.
- Durante la realización de los análisis para el control de la calidad de los extractos, del material vegetal y del agua se obtuvieron resultados que cumplían los requerimientos exigidos en las normas.

## 9. RECOMENDACIONES

- Avanzar en el proceso de certificación del laboratorio, validando y estandarizando métodos de pruebas y ensayos, que además incluya instalación física, tecnología apropiada y cartas de control para reactivos, pruebas y ensayos.
- Recomiendo realizar la compra de algunos equipos de laboratorio (espectrofotómetro) que se ajuste más a las necesidades de la empresa garantizando una mayor confiabilidad en los resultados de los análisis y como proyecto a corto plazo se quiere obtener extractos estandarizados, recomiendo la implementación de un Cromatógrafo Líquido de Alto Rendimiento (HPLC) y así poder llevar a cabo su ejecución.
- Establecer y mantener actualizado un sistema de procedimientos y documentos (TRAZABILIDAD) que permita efectuar el seguimiento de un producto obtenido, desde la recepción de insumos, etapas de producción, realización de análisis, entrega y uso.

## BIBLIOGRAFÍA

DIAZ, J.A. ed. 2003. Informe Técnico. Caracterización del Mercado Colombiano de Plantas Medicinales y Aromáticas. Instituto Alexander Von Humboldt. El Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial 111 P. Bogota D.C., Colombia.

DOMÍNGUEZ, A. 2004. Naturaleza Educativa. Plantas Medicinales. Webmaster Naturaleza educativa.

GONZÁLES, C. 1997. El Manual de Calidad, los Procedimientos y la Documentación Operativa. Ed. Lucas Morea / Sinexi S.A.

HOYO, M. 2004. Plantas Medicinales y Remedios Naturales.  
Sitio Web: [www.enbuenasmanos.com/Enfermedades/Plantas-medicinales.asp](http://www.enbuenasmanos.com/Enfermedades/Plantas-medicinales.asp)

MARTINEZ, V. 2005. El Mundo de las Plantas.  
Sitio Web: [www.botanical-online](http://www.botanical-online)

PEREZ, Z. 2003. Propuesta metodológica para gestionar la documentación de Calidad. Departamento de Ingeniería Industrial. Universidad de Holguín. Cuba.  
Sitio Web:  
[www.gestiopolis.com/recursos/documentos/fulldocs/ger/metgescalidad](http://www.gestiopolis.com/recursos/documentos/fulldocs/ger/metgescalidad).

RESOLUCIÓN NÚMERO 03131 DE 1998 por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales vigentes.

VALCÁRCEL, M. 2005. Fitoterapia. Ediciones MK3 S.L. Mirasierra 5, Ático A, 28220 Majadahonda, Madrid. Sitio Web:  
[www.dsalud.com/fitoterapia\\_numero17.htm](http://www.dsalud.com/fitoterapia_numero17.htm) - 63k

VALLE, R. 2005. SALUD PARA TI. Alternativas para una vida mejor. Plantas Medicinales. Antigua y nueva alternativa de Salud. Sitio Web:  
[www.saludparati.com/plantas%20medi1.htm](http://www.saludparati.com/plantas%20medi1.htm)

Ministerio de Salud y Prevención Social. Dirección General de Servicios de Salud.  
Unidad de Medicamentos y Laboratorios.  
Normas de Buenas Prácticas de Manufactura (Productos Farmacéuticos).

## INDICE DE FIGURAS

	<b>Pág</b>
Figura 1. Mufla	39
Figura 2. Microscopio	41
Figura 3. Desmineralizador	43
Figura 4. pH metro	44
Figura 5. Montaje para la determinación del Grado Alcohólico	46
Figura 6(a). Montaje para la calibración del picnómetro	47
Figura 6(b). Montaje para la determinación de la Densidad	48
Figura 7. Montaje para la determinación del pH	49
Figura 8. Identificación TLC	50
Figura 9. Cabina de flujo laminar vertical	54
Figura 10. Incubadora	55

ANEXOS

## ANEXO A

### **EVALUACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS CON BASE EN RECURSOS NATURALES ADOPTADAS DE ACUERDO A LA RESOLUCIÓN NÚMERO 03131 DE 1998**

**Principio.** Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura la fabricación en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme con las condiciones exigidas para su comercialización.

Las reglamentaciones que rigen las BPMRNv tienen por objetivo principal, disminuir los riesgos inherentes a todo producto farmacéutico que no pueden prevenirse completamente mediante el control final de los productos.

Razón por la cual se procede al diseño y aplicación de un instrumento para auditar los campos que tienen lugar a las Buenas Prácticas de Manufactura en ARAL-THEL:

## TABLA DE CONTENIDO

<b>ASPECTOS</b>	<b>Pág.</b>
A. PRINCIPIO	70
1. Contaminación cruzada y microbiológica	70
2. Control de la calidad	71
3. Saneamiento e higiene	71
4. Validación	71
5. Quejas	72
6. Retiro de un producto	72
7. Producción y análisis por contrato	72
8. Autoinspección y auditorias de calidad	72
9. Trazabilidad	72
B. PERSONAL	72
1. Generalidades	72
2. Personal principal	73
C. ORGANIZACIÓN	74
1. Generalidades	74
2. Funciones	74
3. Funciones específicas	74
D. SANEAMIENTO, HIGIENE Y SALUD OCUPACIONAL	77
1. Saneamiento e higiene	77
2. Salud ocupacional	79
E. EDIFICACIONES E INSTALACIONES	80
1. Generalidades	80
2. Áreas accesorias	81
3. Áreas de almacenamiento	81
4. Área de pesaje	82
5. Área de producción	82
6. Áreas de secado y molienda	83

7. Área de productos especiales	83
F. EQUIPOS Y UTENSILIOS	85
1. Generalidades	85
G. MANTENIMIENTO Y SERVICIOS	86
1. Mantenimiento	86
2. Servicios	88
H. MATERIALES	88
1. Generalidades	88
2. Materias primas	88
3. Materiales para el envasado	90
4. Productos intermedios y a granel	91
5. Productos terminados	91
6. Materiales rechazados y recuperados	91
7. Productos para destrucción	92
8. Productos devueltos	92
9. Reactivos y medios de cultivo	92
10. Sustancias de referencia	92
11. Materiales desechados	93
I. DOCUMENTACIÓN	93
1. Generalidades	93
2. Documentos exigidos	95
3. Especificaciones y procedimientos de prueba	95
4. Especificaciones para las materias primas y material de envase	96
5. Especificaciones para productos intermedios y a granel	97
6. Especificaciones para productos terminados	97
7. Fórmula maestra	97
8. Instrucciones de envasado	98
9. Registros del proceso	99
10. Registro del envasado	100
11. Procedimientos de operación y registros	102
J. PRODUCCIÓN Y CONTROL DE LA CALIDAD	105
1. Buenas prácticas de producción	105
2. Generalidades	105

3. Prevención de la contaminación cruzada y microbiológica en la producción	106
4. Operaciones de procesado	107
5. Operaciones de envasado	108
K. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	110
1. Buenas prácticas en el control de la calidad	110
2. Requisitos básicos de control de calidad	110
3. Control de materias primas, productos intermedios, a granel y terminados	112
4. Requisitos exigidos en las pruebas	113
5. Control durante el proceso	114
6. Productos terminados	114
7. Examen de los registros de producción	114
8. Estudios de estabilidad	115
9. Validación	115
10. Quejas y reclamos	115
11. Retiro de un producto	116
12. Producción y análisis por contrato	117
13. El contratante	118
14. El contratista	118
15. El contrato	119
L. AUTOINSPECCIÓN	120
1. Condiciones generales	120
2. Puntos de la autoinspección	121
3. Equipo de autoinspección	121
4. Frecuencia de la autoinspección	121
5. Informe de la autoinspección	121
6. Seguimiento	122
M. AUDITORIA DE LA CALIDAD	122
1. Auditoria de los proveedores	122
2. Auditoria interna de calidad	122
3. Trazabilidad	123

<b>ASPECTOS</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
A. PRINCIPIO		
1. Contaminación (cruzada y microbiológica) y confusión		
Los procesos de fabricación están definidos claramente, se revisan sistemáticamente y se comprueba que son el medio seguro de fabricar productos farmacéuticos con base en recursos naturales	<b>X</b>	
Se comprueban las etapas críticas de los procesos de fabricación y todo cambio significativo que se haya introducido en dichos procesos	<b>X</b>	
1.1. Se dispone de todos los medios necesarios, incluyendo los siguientes:		
1.1.1. Personal adecuadamente calificado y capacitado	<b>X</b>	
1.1.2. Infraestructura y espacio apropiados	<b>X</b>	
1.1.3. Equipos y servicios adecuados	<b>X</b>	
1.1.4. Materiales, envases y etiquetas correctos	<b>X</b>	
1.1.5. Procedimientos e instrucciones apropiados	<b>X</b>	
1.1.6. Almacenamiento y transporte apropiados	<b>X</b>	
1.1.7. Personal, laboratorios y equipos adecuados para efectuar los controles durante el proceso de producción, bajo la responsabilidad de la gerencia de producción		<b>X</b>
1.2. Las instrucciones y procedimientos están redactados en un lenguaje claro e inequívoco, que sea específicamente aplicable a los medios de producción disponibles	<b>X</b>	
1.3. Los operadores están capacitados para efectuar correctamente los procedimientos	<b>X</b>	
1.4. Se mantiene registros (en forma manual o por medio de aparatos de registro) durante la fabricación, para demostrar que todas las operaciones exigidas por los procedimientos e instrucciones definidas han sido en realidad efectuados y que la cantidad y calidad del producto son las previstas; cualquier desviación significativa se registra e investiga exhaustivamente	<b>X</b>	
1.5. Los registros referentes a la fabricación y distribución, los cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantienen	<b>X</b>	

completos y accesibles		
1.6. El almacenamiento y distribución de los productos es el adecuado para reducir al mínimo cualquier riesgo de disminución de la calidad	X	
1.7. Se establece un sistema de identificación y seguimiento, que haga posible el retiro de cualquier producto, sea en la etapa de suministro o de venta	X	
1.8. Se estudia toda queja contra un producto ya comercializado, como también se investigan las causas de los defectos de calidad, y se adoptan medidas apropiadas con respecto a los productos defectuosos, para prevenir que los errores se repitan	X	
2. Control de la Calidad		
Cuenta con un sistema de aseguramiento y control de la calidad		X
El control de la calidad es independiente a la producción	X	
El sistema de aseguramiento y control de la calidad es autónomo en las decisiones que le competen y esta bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada		X
3. Saneamiento e higiene		
Cada uno de los aspectos de la fabricación de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales, va acompañado de un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual abarca al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección, y todo aquello que pueda ser fuente de contaminación del producto	X	
Todas las posibles fuentes de contaminación son eliminadas mediante un programa amplio de sanitización	X	
4. Validación		
Los estudios de validación para los productos farmacéuticos con base en recursos naturales, se efectúan conforme a protocolos definidos de antemano		X
Se prepara y archiva un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones del estudio de validación		X
Se establecen los procesos y los procedimientos sobre la base de un		

estudio de validación (normalización), los cuales se someten periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados deseados y esperados		
Se presta especial atención a la validación de los procedimientos de limpieza y desinfección		<b>X</b>
5. Quejas		
Todas las quejas y otras informaciones relacionadas con productos potencialmente defectuosos son examinados cuidadosamente de conformidad con procedimientos establecidos por escrito	<b>X</b>	
6. Retiro de un producto		
Se tiene un sistema y una persona responsable para que en forma rápida y efectiva pueda retirarse un producto del mercado, cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello	<b>X</b>	
7. Producción y análisis por contrato		
Cuando se contrate la producción y los análisis, las condiciones son definidas en el contrato y además, constan por escrito para garantizar la calidad, seguridad e inocuidad de los productos		
8. Autoinspección y auditorias de calidad		
Se diseña un programa para que se pueda detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPMRNv y se recomienda las medidas correctivas necesarias	<b>X</b>	
9. Seguimiento (trazabilidad)		
Se establece y mantiene actualizado un sistema de procedimientos y documentos que permita efectuar el seguimiento de un producto obtenido, desde la recepción de insumos, etapas de producción, entrega y uso	<b>X</b>	
B. PERSONAL		
1. Generalidades		
El fabricante cuenta con un número suficiente de empleados que poseen la experiencia y las calificaciones adecuadas	<b>X</b>	
Las responsabilidades encargadas a cada persona no son tan numerosas como para constituir un riesgo para la calidad	<b>X</b>	

El fabricante prepara un organigrama, y las tareas específicas de cada individuo se definen por escrito	X	
Cada individuo posee la suficiente autoridad para cumplir con sus responsabilidades	X	
Las respectivas tareas son delegadas, siempre y cuando sea a personas idóneas	X	
No hay vacíos ni superposiciones en las responsabilidades del personal, respecto al cumplimiento con las BPMRNv	X	
Todo el personal conoce los principios que rigen las BPMRNv con relación a su trabajo, y recibe adiestramiento inicial y continuado para satisfacer sus necesidades laborales, incluyendo capacitación en cuestiones relacionadas con la higiene	X	
Se motiva al personal para que se esfuerce en establecer y mantener normas de calidad adecuadas	X	
Se adoptan las medidas necesarias para impedir el ingreso de personas no autorizadas a las áreas de producción, almacenamiento y control de la calidad	X	
El personal que no trabaja en dichas áreas no las utiliza como pasillos para ir a otras áreas	X	
2. Personal principal		
El jefe de producción es independiente al de control de la calidad	X	
2.1. El personal principal encargado de supervisar la fabricación de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales y el control de su calidad, posee una educación científica y experiencia práctica adecuada y acordes con las exigencias de la legislación nacional	X	
2.2. Su educación incluye el estudio de una combinación adecuada de las siguientes ciencias:		
2.2.1. Fotoquímica y farmacognosia		
2.2.2. Química (analítica u orgánica) o bioquímica	X	
2.2.3. Ingeniería química		
2.2.4. Microbiología		
2.2.5. Ciencias y tecnología farmacéuticas	X	

2.2.6. Farmacología y toxicología		
2.2.7. Fisiología		
2.2.8. Otras ciencias a fines		
Posee también experiencia práctica en la fabricación y garantía de la calidad de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales	X	
2.3. El profesional responsable (Director Técnico), posee 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, investigación y desarrollo de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales	X	
C. ORGANIZACIÓN		
1. Generalidades		
Los establecimientos fabricantes de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales, cuenta con un organigrama que cubre todos los sectores de la empresa, que contiene una descripción clara y concisa de las funciones, dependencias atribuciones y responsabilidades de cada cargo	X	
2. Funciones		
Los establecimientos fabricantes tienen delimitadas las siguientes funciones, las que deberán asignarse bajo la dirección de un profesional idóneo		
2.1. Dirección Técnica	X	
2.2. Producción	X	
2.3. Aseguramiento y control de la calidad		X
2.4. Investigación y desarrollo (si aplica)	X	
3. Funciones específicas		
3.1. Funciones del Director Técnico		
Representa el establecimiento fabricante ante la autoridad sanitaria	X	
Dirige, evalúa la documentación y elabora lotes pilotos para presentar solicitud de Registro Sanitario	X	
Verifica que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias que	X	

aseguren la calidad del producto		
Aprueba las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros procedimientos de control de la calidad	X	
Aprueba y controla las actividades de producción y control de la calidad contratadas	X	
Asegura que se lleve a cabo el programa de estabilidad, para establecer el período de vida útil de cada producto terminado	X	
Programa y dirige las actividades de inducción y capacitación para el personal que ingresa al establecimiento fabricante	X	
Asegura que se realice la capacitación inicial y continua del personal y que dicha capacitación se adapte a las necesidades	X	
3.2. Funciones y responsabilidades del Jefe del Departamento de Producción		
Asegura que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación apropiada, con el fin de obtener la calidad exigida	X	
Aprueba las instrucciones relacionadas con las operaciones de fabricación, incluyendo los controles durante el procesado y asegura su estricto cumplimiento	X	
Asegura que los registros de producción sean evaluados y firmados por la persona designada, antes de que se pongan a disposición del departamento de control de la calidad	X	
Vigila el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipos	X	
Asegura que se lleven a cabo las debidas comprobaciones del procesado y las calibraciones de los equipos de control Esas comprobaciones se registran y los informes están disponibles	X	
Asegura que se lleven a cabo la educación y capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades	X	
3.3. Funciones y responsabilidades del Jefe del departamento de Control de la Calidad		

Aprueba o rechaza las materias primas, de envasado, intermedios, a granel y productos terminados		X
Evalúa los registros de los lotes		X
Verifica que se lleven a cabo todas las pruebas necesarias que aseguren la calidad del producto		X
Aprueba las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y otros procedimientos de control de la calidad		X
Aprueba y controla los análisis llevados a cabo por contrato	X	
Vigila el mantenimiento del departamento, las instalaciones y los equipos	X	
Asegura que se efectúen las validaciones apropiadas, incluyendo las correspondientes a los procedimientos analíticos, y de los equipos de control		X
Asegura que se realice la capacitación inicial y continua del personal, y que dicha capacitación se adapte a las necesidades	X	
3.4. Funciones compartidas por producción, control de calidad y aseguramiento de la calidad		
Los jefes de los departamentos de producción, aseguramiento y control de la calidad comparten responsabilidades relacionadas con la calidad. Según la reglamentación colombiana y las particulares de cada empresa, estas incluyen:		
3.4.1. Autorización de procedimientos escritos u otros documentos, incluyendo modificaciones	X	
3.4.2. Vigilancia y control del lugar de fabricación	X	
3.4.3. Higiene de la planta	X	
3.4.4. Validación del proceso y calibración de los instrumentos de análisis		X
3.4.5. Capacitación al personal, incluyendo los principios de la garantía de calidad y su aplicación	X	
3.4.6. Aprobación y vigilancia de proveedores de materiales	X	
3.4.7. Aprobación y vigilancia de los fabricantes contractuales	X	
3.4.8. Establecimiento y vigilancia de las condiciones de	X	

almacenamiento de materiales y productos		
3.4.9. Retención de registros	X	
3.4.10. Vigilancia del cumplimiento con las exigencias de las BPMRNv	X	
3.4.11. Inspección, investigación y obtención de muestras con el fin de controlar los factores que pudieran influir en la calidad de los productos		X
3.5. Educación y capacitación		
El fabricante lleva a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa escrito preparado para todos los empleados cuyas responsabilidades incluyen el ingreso a las áreas de producción o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza) y también para todos aquellos cuyas actividades pueden influir en la calidad del producto	X	
Además de la educación básica acerca de la teoría y práctica de las BPMRNv, el personal nuevo recibe capacitación y entrenamiento adecuado sobre las responsabilidades que se le asignen	X	
La educación es continua y periódicamente se evalúa su efectividad	X	
Los programas de capacitación están al alcance de todo el personal y son aprobados por el jefe de producción y el de control de la calidad, según corresponda	X	
Se lleva un registro de dichos programas	X	
Se ofrece programas especiales de capacitación para el personal que trabaja en áreas donde existe riesgo de contaminación, como por ejemplo, las áreas donde se manipulan materiales altamente activos, tóxicos, sensibles y los que generan polvo	X	
Durante las sesiones de capacitación se discute cuidadosamente el concepto de garantía de la calidad, y todas aquellas medidas que puedan elevar la comprensión y aplicación de dicho concepto	X	
Los visitantes y el personal no específicamente capacitado, son bien informados, antes de entrar a las áreas de producción, acerca de las exigencias de higiene y de uso de ropas adecuadas	X	
D. SANEAMIENTO, HIGIENE Y SALUD OCUPACIONAL		
1. Saneamiento e higiene		

Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de empleo, se somete a exámenes médicos	X	
El personal que realice inspecciones visuales se somete a exámenes oculares	X	
Todo el personal recibe educación en las prácticas de higiene personal y salud ocupacional. En especial, se instruye al personal para que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción. Se coloca carteles alusivos a esa obligación y se cumplen las instrucciones escritas.	X	
No hace actividades de fabricación, la persona que muestre signos de estar enferma o que sufra lesiones abiertas, de tal forma que se vea afectada su salud y la calidad de los productos	X	
Se encarece y educa a todos los empleados para que informen a su supervisor inmediato acerca de condiciones (relativas a las instalaciones, equipos o personal) que consideren que puedan influir negativamente en la calidad y seguridad de los productos	X	
Se evita el contacto directo de las manos del operario con materias primas, materiales, envases primarios y productos intermedios o a granel	X	
Para asegurar la protección del producto y del personal contra la contaminación, éste utiliza ropa adecuada a las labores que realiza. Cada persona dispone de suficientes uniformes para permitir mantenerlos limpios, considerándose indispensable su cambio, cuantas veces sea necesario según la tarea particular que realice o el estado de higiene lo exija	X	
El uso de uniformes es restringido a sus áreas de trabajo, no permitiéndose circular con ellos fuera de las áreas de trabajo	X	
Se prohíbe fumar, comer, beber o masticar, como también mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar, o bien medicamentos en las áreas de producción, laboratorio y almacenamiento, o en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos y la	X	

seguridad del trabajador		
Los procedimientos relacionados con la higiene personal, incluyendo el uso de ropas protectoras, se aplica a todas las personas que ingresan a las áreas de producción, se trate de gerentes, empleados temporales y permanentes, o no empleados, como por ejemplo: visitantes, administradores o inspectores	X	
Existe servicios de vestieres o vestideros, separados de los sanitarios, baños; adecuados en accesibilidad, cantidad, tamaño y elementos sanitarios suficientes, incluido agua potable, jabón, detergente, secadores y toallas desechables	X	
Todas las áreas asignadas a la producción y control mantienen limpias y en condiciones sanitarias, asépticas y libres de roedores, aves, insectos, etc.; los desperdicios y desechos son oportunamente manejados en forma higiénica. La limpieza y saneamiento de éstas áreas se realiza con personal encargado, capacitado y responsable para hacerlo	X	
Existen procedimientos escritos que asignan responsabilidades y metodología en saneamiento, describiendo en detalle las instrucciones de limpieza, equipos y materiales a ser utilizados		X
Existen procedimientos escritos que describen la utilización de rodenticidas, insecticidas, fungicidas, fumigantes, agentes de limpieza y de saneamiento de acuerdo con las necesidades de la empresa. En dichos procedimientos quedan claramente expresadas las medidas a tomar que prevengan la contaminación de equipos, instalaciones, materias primas, materiales, productos intermedios, productos en proceso y productos terminados	X	
2. Salud ocupacional		
La empresa tiene un comité de salud ocupacional	X	
Tiene un programa de salud ocupacional, fundamentalmente en el panorama de riesgos	X	
Tiene plan de contingencia para cubrir el atributo de riesgo crítico, calificado según el mapa de riesgos	X	

Cada empresa documenta lo concerniente a los factores de riesgo de acuerdo con los procesos	X	
<b>E. EDIFICACIONES E INSTALACIONES</b>		
Las instalaciones son ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizan	X	
Es necesario que en su planificación y diseño se reduzca al mínimo el riesgo de error y que permita una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, con el fin de evitar la contaminación (cruzada, particulada o microbiológica), y en general toda situación que pueda influir negativamente en la calidad de los productos	X	
<b>1. Generalidades</b>	X	
Las instalaciones están ubicadas en un ambiente tal, que consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminación de materiales y productos	X	
Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos con base en recursos naturales, están diseñadas y construidas de tal manera que faciliten el saneamiento adecuado. Cuando se alterne la fabricación con medicamentos de síntesis se tienen procedimientos de limpieza validados	X	
Las instalaciones mantienen un buen estado de conservación, y se asegura que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos	X	
Las instalaciones se limpian adecuadamente, y en caso necesario, se desinfectan de acuerdo a los procedimientos escritos y detallados		X
La provisión de electricidad y las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no influyen negativamente, ya sea directa o indirectamente, en los productos farmacéuticos con base en recursos naturales durante su fabricación y almacenamiento; o en el funcionamiento apropiado de los equipos	X	
Las instalaciones son diseñadas y equipadas de tal forma que ofrecen	X	

la máxima protección contra el ingreso de insectos y animales		
2. Áreas accesorias		
Las áreas destinadas a descanso y refrigerio (comedor) están separadas y son independientes de las demás	X	
Las instalaciones destinadas para guardar la ropa y el cambio de la misma, como también las de limpieza y arreglo personal, son fácilmente accesibles y adecuadas al número de usuarios	X	
Los baños no se comunican directamente con las áreas de producción y de almacenamiento	X	
Los talleres están separados de las áreas de producción	X	
Las herramientas y repuestos que se guardan en el área de producción, están en cuartos separados o en armarios destinados exclusivamente para tal efecto	X	
3. Áreas de almacenamiento	X	
Las áreas de almacenamiento poseen 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 expedición, devueltos o retirados del mercado, muestras de retención	X	
Las áreas de almacenamiento están diseñadas y adaptadas para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento	X	
Las áreas de almacenamiento están limpias y secas, y mantienen a temperatura aceptable. En caso de requerir condiciones de almacenamiento especiales (determinada temperatura y humedad, por ejemplo) éstas están establecidas, controladas y vigiladas	X	
En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales están protegidos de las condiciones del tiempo, (lugar cubierto y provisto de estibas), diseñados y arrumados de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario antes de su almacenamiento	X	
Las áreas de cuarentena están separadas, claramente marcadas y el	X	

acceso a las mismas está limitado al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir a la cuarentena ofrece condiciones equivalentes de seguridad		
Existe un área independiente de las demás, para el muestreo de las materias primas destinadas a productos y preparaciones no estériles, que tenga aire de confort filtrado y sistema de recolección de polvos, con el fin de evitar la contaminación cruzada en el momento de la toma de muestras	X	
El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado, o devueltos se efectúa en área separada	X	
Los envases y otros materiales impresos se almacenan en un sitio seguro y que no induzca a confusión de envases y etiquetas	X	
4. Área de pesaje		
El pesaje de las materias primas y la estimación de su rendimiento mediante esa operación se realiza en áreas separadas, destinadas a éste propósito o,	X	
Se realiza dentro del área de producción, cuando las circunstancias lo permitan, por ejemplo, en el caso del área de producción exclusiva para un solo producto		
5. Área de producción		
Las áreas de trabajo y de almacenamiento durante el proceso permiten la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión, se evite la contaminación (cruzada y microbiológica), y se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control	X	
Las áreas donde se encuentran los envases primarios y los productos a granel intermedios, expuestos al ambiente, tienen las superficies interiores (paredes, pisos y cielorrasos) con un terminado suave y libres de grietas y aberturas, y no expiden partículas	X	
Las áreas son fáciles de limpiar y desinfectar	X	
Las tuberías, artefactos luminosos, puntos de ventilación y otros	X	

servicios, son diseñados y ubicados de tal forma que no causan dificultades de limpieza. Por razones de mantenimiento, se tiene acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción		
Los drenajes son de tamaño adecuado y no permiten la contracorriente	X	
Se evita la instalación de canales abiertos, pero si esto es inevitable, ellos son de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección	X	
Las áreas de producción tienen una ventilación efectiva, cualificada, con instalaciones de control de aire (incluyendo el control de la temperatura, y donde sea necesario, de la humedad y de las filtraciones) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones relacionadas, y al ambiente exterior	X	
Dichas áreas son vigiladas regularmente durante el proceso de producción y fuera de él, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño	X	
Las instalaciones de envasado de productos farmacéuticos con base en recursos naturales, están diseñadas y planificadas de tal forma que se evitan confusiones y contaminaciones (cruzada y microbiológicas)	X	
Las áreas de producción están bien iluminadas, especialmente donde se efectúan los controles en línea de producción	X	
Las áreas de producción están delimitadas de acuerdo con las operaciones unitarias que se realizan	X	
6. Áreas de secado y molienda		
El secado y molienda de material vegetal se realiza en áreas independientes y separadas de las demás áreas de producción	X	
Esta área cuenta mínimo con recolectores de polvo y extracción de aire que garantice la protección del medio ambiente	X	
El personal que trabaja en estas áreas tiene y usa los elementos de seguridad industrial necesarios (por ejemplo, protectores de oídos y máscara con filtro para protegerse del polvo)	X	
7. Área de productos especiales		
Algunos productos requieren área especial como, por ejemplo, los productos de origen animal y biológico, en estas áreas será necesario	X	

tener aire cualificado con inyección y extracción. La calificación del área será la que corresponda a la naturaleza del producto y su forma farmacéutica		
7.1. Condiciones del aire y de ventilación para productos no estériles con base en recursos naturales:		
7.1.1. Productos clasificados como medicamentos no estériles	X	
Esta área corresponde a un área limpia	X	
Tiene inyección de aire filtrado. Los filtros tienen entre 55-65% de eficiencia, de acuerdo con la norma ASHRAE 5276	X	
La desinfección de esta área es validada, utilizando recuento de microorganismos del medio ambiente, frotis de superficies, de equipos y pisos		X
7.1.2. Productos clasificados como cosméticos		X
Tiene mínimo aire de confort, siempre y cuando no se trate de productos destinados para el área de los ojos		
El aire es filtrado. Los filtros tienen entre 35-45% de eficiencia, de acuerdo con la norma ASHRAE 5276		
La desinfección de esta área es validada, utilizando recuento de microorganismos del medio ambiente, frotis de superficies, de equipos y pisos		
7.1.3. Productos con base en recurso natural clasificado como alimento tiene como mínimo:		
Aire de confort	X	
El aire es filtrado. Los filtros tienen entre 35-45% de eficiencia, de acuerdo con la norma ASHRAE 5276	X	
La desinfección de esta área es validada, utilizando recuento de microorganismos del medio ambiente, frotis de superficies, de equipos y pisos		X
7.1.4. Área de control de calidad		
Los laboratorios de análisis, que sirven de apoyo al sistema de control de calidad, están separados de las áreas de producción con excepción del área para control en proceso que puede estar dentro del área de	X	

producción		
Las áreas donde se emplean métodos de prueba microbiológicos son independientes de los análisis químicos	X	
Los laboratorios de control son diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar	X	
Se cuenta con espacios adecuados para el almacenamiento de muestras, sustancias de referencia (si fuere necesario, con refrigeración) y registros	X	
7.1.5. En el diseño del laboratorio se contempla:		
El empleo de materiales de construcción resistentes y adecuados a las labores que allí se realizan	X	
Se prevé una adecuada ventilación y previene la formación de vapores nocivos		X
Los laboratorios para pruebas biológicas cuentan con instalaciones independientes y servicios de aire independiente	X	
7.1.6. Área de muestras de retención		
Es un área independiente de las demás de la planta donde están todas las muestras de retención de materias primas y productos terminados. Su acceso es restringido al personal de calidad	X	
Esta área tiene como mínimo control de humedad y temperatura	X	
F. EQUIPOS Y UTENSILIOS		
Los equipos están diseñados, contruidos, adaptados, ubicados y mantenidos de conformidad con las operaciones que se realizarán	X	
El diseño y ubicación de los equipos es de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de cometer errores y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismos, 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	X	
1. Generalidades		
La instalación de los equipos se hace de tal manera que el riesgo de error y contaminación es mínimo	X	

La tubería fija tiene carteles que indican su contenido y, si es posible, la dirección de flujo	X	
Todas las tuberías y otros artefactos de servicios están marcados debidamente y, cuando se trata de gases y líquidos, se presta especial atención en que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí	X	
Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se cuenta con balanzas y otros equipos de medición, dotados del alcance y precisión adecuados, los cuales están calibrados conforme a un cronograma fijo		X
Los equipos de producción están diseñados, mantenidos y ubicados de tal forma que puedan usarse para los fines previstos		X
El diseño de los equipos de producción permite la limpieza fácil y completa sobre la base de un cronograma fijo	X	
Los equipos e instrumentos del laboratorio de control son adecuados a los procedimientos de análisis previstos	X	
Se seleccionan instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación	X	
Los equipos de producción no presentan riesgos para los productos	X	
Las partes de los equipos de producción que entran en contacto con el producto no son reactivos, aditivos, ni absorbentes, de tal manera que no puedan influir en la calidad del producto	X	
Los equipos defectuosos son eliminados de las áreas de producción y de control de la calidad, o al menos identificados claramente como tales	X	
<b>G. MANTENIMIENTO Y SERVICIOS</b>		
<b>1. Mantenimiento</b>		
Se organiza 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, se tiene el contrato respectivo con quien preste el servicio	X	
1.1. Un manual autorizado que contenga las instrucciones escritas para realizar el mantenimiento preventivo de cada una de las máquinas y equipos, así como de las instalaciones de los servicios, por ejemplo:		X

1.1.1. Las instrucciones incluyen forma, periodicidad, método de registro, etc., de los trabajos realizados para el mantenimiento y arreglos eventuales de los equipos o máquinas		X
1.1.2. Instrucciones escritas referidas a la atención de los distintos servicios: electricidad, agua, vapor, gas, aire comprimido, vacío, etc., si es del caso	X	
1.2. Los edificios son mantenidos en buen estado de conservación, realizando las operaciones necesarias sin demora y teniendo especial cuidado que las mismas no afecten a los productos ni al personal	X	
1.3. Las fuentes de los distintos tipos de agua son mantenidas en condiciones apropiadas para que provean la calidad requerida según el destino de cada una de ellas	X	
1.4. El mantenimiento se extiende al control del suministro y al consumo de electricidad y gas, previniendo accidentes o deterioros de equipos o instalaciones	X	
1.5. El aire comprimido de producción, es utilizado bajo permanente vigilancia para evitar contaminación con partículas físicas o microbianas, más allá de los niveles aceptados, si es del caso	X	
1.6. Las tareas de mantenimiento incluyen cumplir con los procedimientos escritos referidos a formas, periodicidad, etc., de atención de las instalaciones para:		
1.6.1. Prevención de incendios y lucha contra el fuego	X	
1.6.2. Tratamiento de desechos líquidos y sólidos	X	
1.6.3. Otros (escapes tóxicos, etc.) que son obligatorios según normas propias o exigidas por reglamentaciones legales	X	
1.7. Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro, y control se someten a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y se mantiene un registro de estas operaciones	X	
1.8. Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos son controlados diariamente o antes de su empleo en análisis. Se indica claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que se debe efectuar una		X

recalibración		
1.9. Las operaciones de mantenimiento y reparación no presenta ningún riesgo para la calidad de los productos	X	
2. Servicios		
2.1. El departamento de mantenimiento, si lo hubiere, o una persona responsable se encarga de:	X	
Suministro y tratamiento de agua	X	
Gas combustible		
Vapor		
Aire	X	
Manejo de basuras y desechos	X	
H. MATERIALES		
El principal objetivo de un laboratorio de productos farmacéuticos con base en recursos naturales es elaborar productos terminados, mediante una combinación de materiales (recurso natural, sustancias auxiliares y materiales de envase y rotulado). Se presta atención especial a los materiales empleados	X	
1. Generalidades		
Todos los materiales que ingresen al establecimiento fabricante:		
1.1. Se someten a cuarentena inmediatamente después de su recepción o procesamiento, hasta que sea autorizado su uso o distribución	X	
1.2. Se almacena en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante, y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que llegan son los primeros que salen (sistema FIFO)	X	
2. Materias primas		
2.1. La selección y adquisición de las materias primas es una operación importante que involucra al personal que posee conocimientos idóneos acerca de los productos y sus proveedores, especialmente cuando se trate de adquirir el recurso natural	X	
2.2. Las materias primas se adquieren solamente de los proveedores que están debidamente calificados por el establecimiento fabricante y	X	

siempre que sea posible, directamente del productor. Se recomienda que las especificaciones establecidas por el fabricante para los materiales de partida, sean entregadas por éste a los productores y proveedores		
2.3. Quienes cultiven material vegetal cumplen con las normas agrotecnológicas y cumplen con los requisitos de:		
2.3.1. Cultivo para material vegetal para ser usado como planta medicinal	X	
2.3.2. Especificaciones para la identidad del material vegetal	X	
2.3.3. Especificaciones microbiológicas	X	
2.4. Cuando se trate de material vegetal el proveedor entregará al establecimiento fabricante un registro de calidad en el cual garantice la identidad, calidad microbiológica y los demás requisitos exigidos por el comprador	X	
2.5. En cada envío se revisan los contenedores para comprobar que el envase y el sello no hayan sido alterados, y que haya concordancia entre el pedido, la nota de envío, y las etiquetas del proveedor	X	
2.6. Se revisan todos los documentos y materiales recibidos, para asegurar que el envío corresponda al pedido	X	
2.7. Los contenedores se limpian si es necesario y se incluyen los datos correspondientes en las etiquetas	X	
2.8. Cualquier daño en los contenedores u otro problema que pueda influir negativamente en la calidad de un producto se registra y comunica al departamento de control de calidad para su debida investigación		
2.9. Si un envío de materiales está compuesto de diversos lotes, cada lote se considera independientemente para el muestreo, ensayo, y aprobación	X	
2.10. Las materias primas del área de almacenamiento son etiquetadas adecuadamente. Las etiquetas contienen la siguiente información, como mínimo:	X	
2.10.1. El nombre con que ha sido designado el producto, y cuando fuere aplicable, el código de referencia	X	
2.10.2. 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	X	

recibirlo(s)		
2.10.3. Se indica la condición de los contenidos (por ejemplo: en cuarentena, en análisis, aprobados, rechazados, devueltos y retirados)	X	
2.10.4. Cuando corresponda, la fecha de vencimiento, o la fecha después de la cual se hace necesaria una nueva prueba	X	
2.11. 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		
2.12. Se identifican los recipientes de material a granel de los cuales se han retirado muestras	X	
2.13. Se utilizan exclusivamente materias primas autorizadas por el departamento de control de la calidad, y que estén dentro de su tiempo de utilización	X	
2.14. El peso y volumen de cada material despachado es controlado y esta operación es registrada	X	
2.15. Los materiales despachados para cada lote del producto final mantienen juntos, y son etiquetados como tales, en forma visible	X	
3. Materiales para el envasado		
3.1. La adquisición, manipulación y control de los materiales primarios y de los materiales de envasado impresos se efectúa de la misma manera que en el caso de las materias primas	X	
3.2. Se presta especial atención a los materiales de envasado impresos	X	
Se almacenan en condiciones seguras, con el fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos	X	
Para evitar confusión, las etiquetas y otros materiales sueltos se almacenan y transportan en contenedores cerrados independientes	X	
Los materiales de envasado se entregan solamente a las personas designadas, conforme a un procedimiento aprobado y documentado	X	
3.3. A cada envío o lote de material impreso y de material primario de envase se le asigna un número de lote	X	
3.4. Todo material de envasado primario o material de envasado impreso desactualizado u obsoleto es destruido, y se registra el destino que se le	X	

asigna		
3.5. Antes de ser utilizados, todos los productos y materiales de envasado son inspeccionados y aprobados por control de calidad, en relación con la cantidad, identidad, y conformidad con la respectiva orden de acondicionamiento	<b>X</b>	
4. Productos intermedios y a granel		
4.1. Los productos intermedios y a granel mantienen en condiciones apropiadas	<b>X</b>	
4.2. Al ser recibidos, los productos intermedios y a granel, son manejados como si fueran materias primas	<b>X</b>	
5. Productos terminados		
Los productos terminados mantienen en cuarentena hasta su aprobación final, después de lo cual se almacenan en las condiciones establecidas por el fabricante para la distribución	<b>X</b>	
6. Materiales rechazados y recuperados		
6.1. Los materiales y productos rechazados son identificados como tales y almacenados separadamente en áreas restringidas	<b>X</b>	
6.2. Son devueltos a los proveedores o, cuando sea apropiado, reprocesados o eliminados. Cualquiera que sea la determinación adoptada, ésta es aprobada por la persona autorizada y debidamente registrada	<b>X</b>	
6.3. Sólo en casos excepcionales se reprocesan los productos rechazados. El reprocesado se permite solamente si no se ve afectada la calidad del producto, si se reúnen todas las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez hecha la evaluación de los riesgos existentes. Se registra el reprocesado, y se asigna un nuevo número al lote reprocesado	<b>X</b>	
6.4. Para poder recuperar e introducir total o parcialmente lotes que reúnan las condiciones de calidad exigidas, en otro lote del mismo producto, en 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 por ese medio, se hace de	<b>X</b>	

conformidad con un procedimiento determinado, una vez que se hayan evaluados los riesgos, inclusive la posibilidad de que la operación influya en el tiempo de conservación del producto. La recuperación del lote es registrada		
6.5. El departamento de control de la calidad tiene 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	<b>X</b>	
7. Productos para destrucción		
Los productos rechazados que deben ser destruidos, de acuerdo con el procedimiento previsto, se identifican y almacenan separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino	<b>X</b>	
8. Productos devueltos		
Para los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos se especifica la causa de la devolución y se sigue el procedimiento escrito para cada caso	<b>X</b>	
9. Reactivos y medios de cultivo		
9.1. Todos los reactivos y medios de cultivo se registran al recibirse o al prepararse. Es necesario verificar la fecha de vencimiento	<b>X</b>	
9.2. Los reactivos hechos en el laboratorio son preparados de conformidad con los procedimientos escritos y son etiquetados adecuadamente. En la etiqueta se indica la concentración, el factor de normalización, el tiempo de conservación, la fecha en que debe efectuarse la revalidación y las condiciones de almacenamiento. La etiqueta esta firmada y fechada por la persona que haya preparado el reactivo		<b>X</b>
9.3. Se aplica 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 es apropiado para la sensibilidad requerida		
10. Sustancias de referencia		
10.1. Las sustancias de referencia están disponibles en forma de		<b>X</b>

sustancias de referencia oficiales, sustancias de referencia preparadas y validadas por el fabricante y como patrón de referencia herbario		
10.2. Se mantienen en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada para el efecto; esta condición es de estricto cumplimiento, cuando la sustancia de referencia es material vegetal, que ha sido clasificado previamente por un herbario acreditado		<b>X</b>
10.3. 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		
11. Materiales desechados		
11.1. Se adoptan las medidas necesarias para el almacenamiento apropiado y seguro de los materiales desechados a ser eliminados	<b>X</b>	
11.2. Las sustancias tóxicas y los materiales inflamables se almacenan en contenedores de adecuado diseño, separados y cerrados, de conformidad a la legislación colombiana	<b>X</b>	
11.3. No se permite la acumulación de materiales desechados. Estos son recolectados en recipientes adecuados, para su traslado a los puntos de retiro fuera de los edificios, y son eliminados en forma inocua y sanitaria, a intervalos regulares y frecuentes	<b>X</b>	
11.4. No se permite que insecticidas, agentes de fumigación y materiales de saneamiento contaminen equipos, materias primas, materiales de envasado, materiales de procesado, y productos terminados	<b>X</b>	
I. DOCUMENTACIÓN		
La documentación idónea 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 BPMRNv		
1. Generalidades		
1.1. Todos los documentos están diseñados, revisados y distribuidos cuidadosamente. Cumplen con las exigencias enunciadas en las autorizaciones de fabricación y comercialización		<b>X</b>
1.2. Los documentos son aprobados, firmados, y fechados por las personas autorizadas	<b>X</b>	

1.3. Ningún documento es modificado sin autorización previa	X	
1.4. El contenido de los documentos está libre de expresiones ambiguas: se expresa claramente el título, la naturaleza y el propósito	X	
1.5. Es redactado en forma ordenada y es fácil de verificar	X	
1.6. Las copias de los mismos son claras y legibles. Los documentos de trabajo reproducidos a partir de los originales no contienen errores originados en el proceso de reproducción	X	
1.7. Los documentos son revisados periódicamente y mantienen actualizados	X	
1.8. Si se modifica un documento, se establece un sistema por el cual se impida el uso accidental de versiones atrasadas de documentos ya modificados	X	
1.9. Cuando en un documento deban ingresarse datos, éstos son claros, legibles, e indelebles. Hay suficiente espacio para el ingreso de todos los datos solicitados	X	
1.10. Si se modifica un documento, la modificación es firmada y fechada, y permite leer la información original que ha sido modificada. En caso que sea apropiado, se expresa el motivo de la modificación	X	
1.11. Se mantiene un 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 farmacéuticos	X	
1.12. Todos los registros, incluyendo los referentes a los procedimientos de operación, se mantienen por un año, como mínimo, después de la fecha de vencimiento del producto acabado	X	
1.13. Está permitido hacer registros por medio de sistemas electrónicos de procesamiento de datos, o bien por sistemas fotográficos u otros medios confiables. Las fórmulas maestras y los procedimientos de operación detallados que se refieran al sistema en uso están disponibles, y se verifica la exactitud de los registros	X	
1.14. Si la documentación se maneja a través de métodos de procesamiento de datos, sólo las personas autorizadas podrán ingresar nuevos datos al computador o modificar los existentes, y se mantiene un	X	

registro de las modificaciones y supresiones; para el acceso al sistema se establece una clave u otro medio de restricción, y el ingreso de datos importantes se verifica independientemente		
1.15. Los registros de lotes archivados electrónicamente son protegidos mediante una grabación de reserva en cinta magnética, microfilm, impresos, u otros medios. Es especialmente importante que, durante el período de retención, pueda disponerse fácilmente de los datos pertinentes	X	
1.16. Cuando se utilice este sistema que exige la capacitación en el manejo del mismo y que al igual que en todos los procesos farmacéuticos, se recuerda la existencia de un procedimiento escrito para el manejo del mismo	X	
2. Documentos exigidos		
2.1. Etiquetas		
2.1.1. Las etiquetas colocadas en los recipientes, equipos, o instalaciones son claras e inequívocas, y preparadas de conformidad con el formato establecido por el fabricante; a menudo resulta conveniente que en las etiquetas se usen colores, además de las palabras, que indiquen la condición del producto (por ejemplo aprobado, rechazado, en cuarentena)	X	
2.1.2. Todos los productos farmacéuticos con base en recursos naturales son identificados mediante la etiqueta, de la forma exigida por la Legislación Colombiana	X	
2.1.3. Para las sustancias de referencia, en la etiqueta y documento adjunto se indica 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	X	
3. Especificaciones y procedimientos de prueba		
3.1. Los procedimientos de prueba descritos en los documentos son comprobados en el contexto de las instalaciones disponibles antes de que sean adoptados para las pruebas correspondientes (validación)		X
3.2. Se establecen especificaciones adecuadamente autorizadas y		X

<p>fechadas, incluyendo pruebas de identidad, contenido, pureza, y calidad, tanto para las materias primas y de envasado como para los productos terminados; cuando sea apropiado, se establecen también especificaciones para los productos intermedios y a granel. Se incluye también especificaciones para agua, disolventes y reactivos (ácidos y bases, por ejemplo) usados en la producción</p>		
<p>3.3. Cada especificación es aprobada y mantenida por la unidad de aseguramiento y control de la calidad</p>		<b>X</b>
<p>3.4. Las especificaciones se revisan en forma periódica para actualizarlas de acuerdo con las nuevas ediciones de la farmacopea adoptadas oficialmente en Colombia u otros compendios oficiales</p>		<b>X</b>
<p>3.5. En el laboratorio de control de la calidad están a disposición farmacopeas, sustancias de referencia, espectros de referencia, patrones herbarios y otros materiales de referencia</p>		<b>X</b>
<p>4. Especificaciones para las materias primas y material de envase</p>		
<p>4.1. Las especificaciones para las materias primas, envases primarios y envases impresos, contienen cuando sea pertinente, una descripción de estos materiales, incluyendo:</p>		
<p>4.1.1. El nombre designado (la denominación común internacional, cuando corresponda) y el código de referencia interna</p>	<b>X</b>	
<p>4.1.2. La referencia, si la hubiere, a una monografía de la farmacopea</p>	<b>X</b>	
<p>4.1.3. Normas de calidad y cantidad, con los límites de aceptación</p>	<b>X</b>	
<p>4.1.4. Pueden agregarse otros datos a las especificaciones, tales como: Datos referentes al proveedor y al cultivador o productor original de los materiales cuando sea factible</p>	<b>X</b>	
<p>4.2. Una muestra de los materiales impresos</p>	<b>X</b>	
<p>4.3. Instrucciones para el muestreo y las pruebas, o una referencia a los procedimientos; condiciones de almacenamiento y precauciones que deben tomarse</p>		<b>X</b>
<p>4.4. El tiempo máximo de almacenamiento permitido antes de un nuevo examen</p>	<b>X</b>	
<p>4.5. Fecha de ingreso</p>	<b>X</b>	

4.6. Los materiales para el envase están conformes con las especificaciones, destacando la importancia de que dichos materiales sean compatibles con el producto farmacéutico que contienen. Los materiales son examinados para verificar si no tienen defectos importantes, como también si las marcas que los identifican son correctas	X	
4.7. En los documentos que describen los procedimientos de prueba se indica la frecuencia exigida para la revaloración de cada uno de las materias primas, según lo determine su estabilidad	X	
5. Especificaciones para productos intermedios y a granel		
Se cuenta con especificaciones para los productos intermedios y a granel en caso de que éstos sean adquiridos o comercializados, o si los datos obtenidos de los productos intermedios se utilizan en la evaluación del producto final. Dichas especificaciones son similares a las especificaciones para las materias primas o para los productos terminados, como corresponda		
6. Especificaciones para productos terminados		
Las especificaciones para productos terminados incluyen:		
6.1. El nombre designado del producto y el código de referencia, si corresponde	X	
6.2. El nombre científico cuando se trate de material vegetal	X	
6.3. La fórmula o una referencia a la fórmula	X	
6.4. Una descripción de la forma farmacéutica y detalles del envase	X	
6.5. Instrucciones para efectuar el muestreo y las pruebas, o una referencia a estos procedimientos		X
6.6. Las normas de calidad incluyendo los límites de aceptación		X
6.7. Condiciones de almacenamiento y precauciones cuando sea aplicable	X	
6.8. Tiempo de vida útil	X	
7. Fórmula maestra		
7.1. La fórmula maestra autorizada existe para cada producto y tamaño de lote que vaya a ser fabricado	X	

7.2. La fórmula maestra incluye:		
7.2.1. Nombre completo del producto, con el código y referencia del producto, dado en las especificaciones	X	
7.2.2. Descripción de la forma farmacéutica, dosis, contenido del recurso natural utilizado, si es herbario especificar si se trata del extracto, planta molida o parte de la misma y tamaño del lote	X	
7.2.3. Lista de todos los materiales auxiliares (excipientes) a ser utilizados - con nombre genérico cuando sea aplicable y la cantidad de cada uno. Si la sustancia es exclusiva indicar el nombre y la referencia	X	
7.2.4. Las especificaciones esperadas para el producto final, con los límites de aceptación; y las de los productos intermedios relevantes, cuando sea aplicable	X	
7.2.5. Descripción de los procesos y localización de los principales equipos a ser utilizados	X	
7.2.6. El método o referencia de los métodos, utilizados en las actividades de preparación crítica de los equipos, previas a la fabricación. Por ejemplo limpieza (especialmente después de la elaboración o cambio de producto), acondicionamiento, calibración, esterilización, etc.	X	
7.2.7. Descripción detallada, paso a paso, de las instrucciones del proceso (por ejemplo chequeo de materiales, pretratamiento, secuencia de la adición de materiales, tiempo de mezclas, temperaturas, etc.)	X	
7.2.8. Las instrucciones para los controles en proceso, con sus respectivos límites	X	
7.2.9. Cuando sea necesario, los requisitos para almacenamiento del producto, incluyendo el envase, etiquetas y las condiciones especiales de almacenamiento	X	
7.2.10. Las precauciones especiales que deben observarse	X	
8. Instrucciones de envasado		
8.1. Se cuenta con instrucciones de envasado autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño del envase, y tipo de producto. Normalmente ellas incluyen o hacen referencia a:	X	
8.1.1. El nombre del producto	X	

8.1.2. Una descripción de su forma farmacéutica, concentración del recurso natural, cuando sea el caso y método de aplicación, cuando corresponda	X	
8.1.3. El tamaño del envase, en lo que respecta a su número, peso, o volumen del producto en el recipiente final	X	
8.1.4. Una lista completa de todos los materiales de envasado exigidos para un lote de tamaño normal, incluyendo cantidades, tamaños y tipos, con el código o número de referencia relacionados con las especificaciones para cada material de envasado	X	
8.1.5. Cuando sea apropiado, un ejemplo o copia 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	X	
8.1.6. Precauciones especiales a ser observadas, incluyendo un cuidadoso examen del área de envasado y de los equipos, para cerciorarse que la línea de producción esté en condiciones adecuadas, antes de comenzar las operaciones	X	
8.1.7. Una descripción de la operación de procesado, incluyendo cualquier operación subsidiaria importante, y de los equipos a ser usados	X	
8.1.8. Detalles acerca de los controles durante el procesado, con instrucciones para el muestreo y los límites de aceptabilidad	X	
9. Registros del proceso		
9.1. Se mantiene un registro del proceso realizado para cada lote fabricado. Dicho registro está basado en las partes pertinentes de la fórmula maestra aprobada que esté en vigencia. El método de preparación de tales registros se diseña de tal forma que se eviten los errores de transcripción	X	
9.2. Antes de comenzar un proceso, se verifica si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos, y materiales correspondientes al proceso anterior, que ya no se requieren para el proceso que está por iniciarse, y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación es registrada	X	
9.3. Durante el proceso y en el momento en que se lleva a cabo cada	X	

acción, se registran los datos indicados a continuación. Una vez completado el procesado, dicho registro es firmado y fechado por la persona responsable de las operaciones realizadas. Los datos exigidos son:		
9.3.1. El nombre del producto y el número del lote que se está fabricando	X	
9.3.2. Fechas y horas de inicio de las etapas intermedias importantes, y de la terminación de la producción	X	
9.3.3. El nombre de la persona responsable de cada etapa de producción	X	
9.3.4. 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), deben estar registradas de acuerdo con el procedimiento establecido	X	
9.3.5. El número de lote y/o 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)		X
9.3.6. Cualquier operación o hecho relacionado con el procesado y los equipos utilizados	X	
9.3.7. Los controles efectuados durante el procesado y las iniciales de la(s) persona(s) que los haya(n) efectuado, como también los resultados obtenidos	X	
9.3.8. La cantidad de producto obtenido en las diferentes etapas pertinentes de la fabricación (rendimiento), juntamente con comentarios o explicaciones acerca de las desviaciones significativas del rendimiento esperado	X	
9.3.9. Notas detalladas acerca de problemas especiales, incluyendo una autorización firmada referente a toda desviación de la fórmula maestra	X	
10. Registro del envasado		
10.1. Se mantiene un registro del envasado para cada uno de los lotes o partes de ellos procesados. Dicho registro está basado en las instrucciones para el envase, y el sistema de preparación del mismo	X	

tiene por objeto evitar los errores de transcripción		
10.2. Antes de comenzar una operación de envasado, se verifica que los equipos y el lugar de trabajo estén libres de productos anteriores, documentos, y materiales que no se requieren para el proceso que está por iniciarse, y que los equipos estén limpios y preparados para el uso. Dicha verificación es registrada	X	
10.3. La siguiente información se registra en el momento de efectuarse cada acción, la persona responsable es identificada claramente mediante su firma o clave electrónica:		
10.3.1. El nombre del producto, el número de lote y la cantidad de material a granel a ser envasado, como también el número de lote, la cantidad de producto terminado que se espera obtener, la cantidad real obtenida y la conciliación	X	
10.3.2. La fecha(s) y hora(s) de las operaciones de envasado	X	
10.3.3. El nombre de la persona responsable que efectúa la operación de envasado	X	
10.3.4. Las iniciales de los operadores de cada una de las etapas significativas	X	
10.3.5. Los controles efectuados con el fin de verificar la identidad y conformidad con las instrucciones para el envasado, incluyendo los resultados de los controles durante el procesado	X	
10.3.6. Los detalles de las operaciones de envasado efectuadas, incluyendo referencias a los equipos y a las líneas de envasado utilizadas, y de ser necesario, las instrucciones para dejar el producto sin envasar, o bien un registro de la devolución al área de almacenamiento de un producto que no se haya envasado	X	
10.3.7. Muestras de los materiales impresos utilizados en el envasado, incluyendo muestras que tienen el número de lote, fecha de vencimiento, y cualquier otro dato impreso	X	
10.3.8. Notas acerca de cualquier problema especial, incluyendo detalles de cualquier desviación de las instrucciones de envasado, con la autorización escrita de la persona responsable	X	

10.3.9. Las cantidades y números de referencia o identificación de todos los materiales impresos usados y los productos a granel, comercializados, utilizados, eliminados o devueltos al inventario y las cantidades de producto obtenidas con el fin de hacer posible una adecuada conciliación	X	
11. Procedimientos de operación (normalizados) y registros		
11.1. Se establecen procedimientos normalizados para escribir los documentos, por ejemplo fecha y código de lotes	X	
11.2. Se establecen procedimientos de operación y registros para la recepción de cada envío de materias primas, de materiales primarios y de envases impresos		
11.3. Los registros de recepción incluyen:		
11.3.1. El nombre del material que consta en la nota de envío y en los recipientes	X	
11.3.2. El nombre y/o código dado al material en el lugar de recepción (si es diferente al indicado en el numeral anterior)	X	
11.3.3. La fecha de recepción	X	
11.3.4. El nombre del proveedor y de ser posible, el del fabricante	X	
11.3.5. El número de lote o referencia usado por el fabricante	X	
11.3.6. La cantidad total recibida y el número de recipientes recibidos	X	
11.3.7. El número asignado al lote después de su recepción	X	
11.3.8. Cualquier comentario que sea pertinente (por ejemplo la condición en que se encuentran los recipientes)	X	
11.4. Se establecen procedimientos de operación normalizados para el etiquetado interno, la cuarentena, el almacenamiento de las materias primas, envases y otros materiales, para los que sea necesario hacerlo	X	
11.5. Se establecen procedimientos de operación normalizados para cada instrumento y equipo. Además, se coloca la transcripción escrita de los mismos cerca de dichos instrumentos y equipos, para que puedan ser consultadas		X
11.6. Se establecen procedimientos de operación normalizados para el muestreo, los cuales especifiquen la(s) persona(s) autorizada(s) para		X

recoger muestras		
11.7. Las instrucciones referentes al muestreo incluyen:		
11.7.1. El método y el plan de muestreo		X
11.7.2. El equipo a ser empleado		X
11.7.3. Precauciones que se toman para evitar la contaminación del material o el deterioro de su calidad		X
11.7.4. Las cantidades de las muestras a ser recogidas		X
11.7.5. Instrucciones referentes a alguna subdivisión de la muestra		X
11.7.6. El tipo de recipientes a usarse para las muestras y si son recipientes aptos para el muestreo aséptico o para el muestreo normal		X
11.7.7. Precauciones especiales que se toman, especialmente en lo referente al muestreo de material estéril y nocivo		X
11.8. Se establece un procedimiento normalizado 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	X	
11.9. Los procedimientos normalizados de operaciones para la numeración de los lotes que se apliquen a la etapa de procesado y a la etapa respectiva de envasado están relacionados entre sí	X	
11.10. Al establecer un procedimiento normalizado de operación para la numeración de los lotes se asegura que no se repitan los mismos números de lotes; esto se aplica también al reprocesado	X	
11.11. La asignación de números a los lotes es registrada inmediatamente (por ejemplo en un libro diario de operaciones). En el registro se incluye la fecha de asignación, la identidad del producto y el tamaño del lote	X	
11.12. Se adoptan los procedimientos para los análisis que se efectúan con materiales y productos en las distintas etapas de la fabricación, describiendo los métodos y equipos empleados. Se registran las pruebas efectuadas		X
11.13. Los registros de los análisis incluye, como mínimo, los siguientes datos:		

11.13.1. El nombre del material o producto y cuando corresponda, de la forma farmacéutica		X
11.13.2. El número del lote y cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor		
11.13.3. Referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes		X
11.13.4. Los resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos y referencia a las especificaciones (límites)		X
11.13.5. Las fechas de los análisis		X
11.13.6. Las iniciales registradas de las personas que efectuaron los análisis		X
11.13.7. Las iniciales registradas de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda		X
11.13.8. 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		X
11.14. Se establecen por escrito los 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		X
11.15. Se mantienen registros de la distribución de cada lote de un producto con el fin de facilitar el retiro del lote, si es necesario se hace una investigación retrospectiva	X	
11.16. Se establecen procedimientos de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también, cuando sea apropiado, de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:		
11.16.1. Ensamblaje de equipos y su comprobación	X	
11.16.2. Equipos para análisis y su calibración		X
11.16.3. Mantenimiento, limpieza, y saneamiento		X
11.16.4. Cuestiones relativas al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta, e higiene	X	
11.16.5. Control del medio ambiente		X

11.16.6. Control de animales e insectos nocivos	X	
11.16.7. Quejas	X	
11.16.8. Retiros de productos del mercado	X	
11.16.9. Devoluciones	X	
11.17. Se mantienen libros diarios de operaciones con los equipos importantes e indispensables y en ellos se registran de forma apropiada las comprobaciones, calibraciones, mantenimiento, limpieza o reparaciones, incluyendo fechas e identidad de las personas que lleven a cabo esas operaciones	X	
11.18. Se registran debidamente y en orden cronológico el uso dado a los equipos importantes e indispensables y las áreas en que han sido procesados los productos	X	
11.19. Se establecen por escrito procedimientos mediante los cuales se asigne la responsabilidad para la sanitización, describiendo detalladamente los horarios de limpieza, métodos, equipos, materiales a ser empleados y las instalaciones objeto de la limpieza. Dichos procedimientos escritos se cumplen	X	
<b>J. PRODUCCIÓN Y CONTROL DE LA CALIDAD</b>		
<b>1. Buenas prácticas de producción</b>		
De conformidad con las autorizaciones de fabricación y comercialización, en las operaciones de producción se cumplen procedimientos claramente definidos, con el fin de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas		
<b>2. Generalidades</b>		
2.1. Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, se efectúan de conformidad con procedimientos e instrucciones escritas y se registran las operaciones que tengan determinado este procedimiento	X	
2.2. Siempre que sea posible, se evita cualquier desconocimiento de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, ésta es aprobada por escrito por la persona designada, con	X	

participación del departamento de control de la calidad, cuando se estime necesario		
2.3. Se efectúa el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables	X	
2.4. No se llevan a cabo operaciones con diferentes productos en forma simultánea y dentro de la misma área de producción	X	
2.5. En todo momento durante el procesado, todos los materiales, recipientes a granel, equipos principales y cuando sea apropiado, las áreas utilizadas son identificadas con carteles o de otra forma, que indique el producto o material que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número del lote. Si es apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción	X	
2.6. El acceso a la áreas de producción se limita al personal autorizado y se exige la indumentaria apropiada	X	
2.7. Los controles durante el proceso se realiza dentro del área de producción y no presentan riesgo alguno para la calidad del producto	X	
2.8. No se fabrican cosméticos ni alimentos en la misma área ni con los mismos equipos con los que se elaboran preparaciones farmacéuticas con base en recursos naturales. No obstante lo dispuesto anteriormente, podrán desarrollar procesos de producción, en una misma área, siempre y cuando se cumpla lo siguiente:	X	
2.8.1. Que la producción se realice por campañas, es decir, con intervalos de tiempo y limpieza adecuada entre una y otra producción	X	
2.8.2. El proceso está validado	X	
3. Prevención de la contaminación cruzada y microbiológica en la producción	X	
3.1. Cuando en la producción se emplean materiales secos, se toman precauciones especiales para prevenir la generación de polvo y su diseminación	X	
3.2. Se evita la contaminación de una materia prima o de un producto con otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada	X	

accidental, surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de 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 y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y del producto		
3.3. Se evita la contaminación cruzada y microbiológica, mediante la adopción de las siguientes medidas técnicas y administrativas:		
3.3.1. Se establecen áreas aisladas, con diferencias de presión y dotadas de extractores de aire, cuando se trate de productos farmacéuticos con base en recursos naturales clasificadas como medicamentos		
3.3.2. Se reduce al mínimo la contaminación causada por la recirculación o el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado	X	
3.3.3. Se utiliza vestuario apropiado en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación	X	
3.3.4. Se instituye un "sistema cerrado" de producción	X	
3.3.5. Se emplean procedimientos de limpieza y de descontaminación de eficacia conocida para áreas y equipos	X	
3.3.6. Se llevan a cabo pruebas para verificar si quedan residuos		X
3.3.7. Se usan etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos	X	
3.4. Se verifica periódicamente la eficacia de las medidas destinadas a prevenir la contaminación cruzada y microbiológica. Dicha verificación se hace de conformidad con procedimientos de operación		X
3.5. Las áreas donde se procesan productos susceptibles de contaminación microbiana son sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico		X
4. Operaciones de procesado: Productos intermedios y a granel		
4.1. Antes de iniciar una operación, 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	X	

documentos, que no sean necesarios para la nueva operación (despeje de línea)		
4.2. Se llevan a cabo y se registran todos los controles durante el proceso, así como los controles ambientales	X	
4.3. Se adoptan 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). Los equipos defectuosos se retiran hasta que el defecto haya sido corregido. Los equipos de producción se limpian de conformidad con los procedimientos normalizados y se guardan limpios y secos	X	
4.4. Los recipientes y envases se limpian antes del llenado. Se presta 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, se incluye la aspiración	X	
4.5. Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado es registrada e investigada	X	
4.6. Se comprueba 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	X	
4.7. Las tuberías usadas para agua destilada o desionizada y otras tuberías, son desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbológica y las medidas que se adoptan	X	
5. Operaciones de envasado		
5.1. Al establecer un programa para envasar, se reduce al mínimo el riesgo de la contaminación (cruzada y microbológica), de confusiones y de sustituciones. El envasado de un producto no se hace muy cerca del envasado de otro producto distinto, a menos que se trate de lugares separados o vigilados por medios electrónicos	X	
5.2. Antes de iniciar las operaciones de envasado se adoptan medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las	X	

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 apropiada se verifica que dichas líneas estén listas, esta operación se registra		
5.3. El nombre y el número de lote del producto que se está manejando son colocados en cada estación o línea de envasado en un tamaño que facilite su lectura	X	
5.4. En condiciones normales, el etiquetado se efectúa lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se adoptan medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado. El tiempo máximo de permanencia es el establecido en el procedimiento de fabricación normalizado	X	
5.5. Se verifica si es correcta la impresión (por ejemplo de los códigos y fechas de vencimiento), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado. Esa verificación se registra. Si la impresión se efectúa manualmente, se verifica a intervalos regulares	X	
5.6. Se presta 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 controla este sistema, cerciorándose que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas, u otros aparatos similares, estén funcionando correctamente		
5.7. La información impresa o estampada en los materiales de envasado es bien clara y no se borra o destiñe con facilidad	X	
5.8. El control de los productos en la línea de producción incluye como mínimo la verificación de lo siguiente:		
5.8.1. Si es apropiada la apariencia general de los envases	X	
5.8.2. Si el volumen o peso de llenado es correcto	X	
5.8.3. Si se han usado los productos y materiales de envasado correctos	X	

5.8.4. Si la impresión se ha hecho debidamente	X	
5.8.5. Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea	X	
5.9. Las muestras recogidas de la línea de envasado durante el control en proceso son devueltas		X
5.10. Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el envasado, se devuelven al proceso solamente cuando hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se mantiene un registro detallado de esta operación	X	
5.11. Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel, los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho se investiga hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la distribución de los productos	X	
5.12. Una vez terminada una operación de envasado, todos los materiales sobrantes que tengan el código del lote son eliminados y este hecho es registrado. Si los materiales impresos no codificados son devueltos al inventario, se sigue un procedimiento escrito	X	
<b>K. ASEGURAMIENTO DE CALIDAD</b>		
1. Buenas prácticas en el control de la calidad  En el control de la calidad se encuentran involucrados el muestreo, las especificaciones, y las pruebas, como también los procedimientos de organización, documentación, y autorización que aseguren que se lleven a cabo todas las pruebas pertinentes y que no se autorice el uso de materiales ni el despacho de productos para su venta, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria. El control de la calidad no se limita a las operaciones de laboratorio, sino que está involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto		
2. Requisitos básicos de control de calidad		
2.1. Se cuenta con instalaciones adecuadas, personal capacitado, procedimientos aprobados, con el fin de llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, productos intermedios, a granel, y terminados, y en caso que sea		X

apropiado, para efectuar el control de las condiciones ambientales en relación con las BPMRNv		
2.2. Se obtienen muestras de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal aprobados por el departamento de control de la calidad o quien desempeñe sus funciones	<b>X</b>	
2.3. Los métodos de ensayo son válidos		<b>X</b>
2.4. Se mantienen registros (manualmente o mediante instrumentos registradores), que sirven para demostrar que se han llevado a cabo todos los procedimientos de muestreo, inspección, ensayo, y que cualquier desviación ha sido plenamente registrada e investigada		<b>X</b>
2.5. Los productos terminados contienen ingredientes que se adecuen a la composición cualitativa del producto, conforme con la descripción en la autorización de comercialización; los ingredientes tienen la pureza exigida, los envases apropiados y las etiquetas correspondientes	<b>X</b>	
2.6. Se registran los resultados de la inspección y ensayo de materiales y de productos intermedios, a granel y terminados, para verificar si cumplen con las especificaciones. El examen de un producto incluye la revisión y evaluación de la documentación de producción pertinente y un estudio de las desviaciones de los procedimientos especificados		<b>X</b>
2.7. No se autoriza la venta o suministro de ningún lote de productos antes de su aprobación por la(s) persona(s) autorizada(s) sobre su conformidad con los requisitos de calidad establecidos. La autorización de circulación del lote está firmada conjuntamente por las personas autorizadas del departamento de producción y del departamento de control de la calidad		<b>X</b>
2.8. Se retiene un número suficiente (que alcance para hacer dos ensayos), de materia prima y/o producto terminado para hacer posible un examen del producto en el futuro si es necesario; los productos retenidos se guardan en el empaque final, a menos que dicho empaque sea excepcionalmente voluminoso		<b>X</b>
2.9. El departamento de control de calidad tiene como función principal:		

<p>2.9.1. Establecer, comprobar y poner en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar, mantener y almacenar las sustancias de referencia normalizadas, asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, participar en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto, y participar en la vigilancia del medio ambiente. Todas estas operaciones se efectúan de acuerdo con los procedimientos escritos y se lleva un registro de las actividades</p>	<p><b>X</b></p>	
<p>2.10. 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</p>		<p><b>X</b></p>
<p>2.11. El personal encargado del control de la calidad tiene acceso a las áreas de producción para llevar a cabo, de forma apropiada los trabajos de muestreo e investigación</p>	<p><b>X</b></p>	
<p>3. Control de materias primas, productos intermedios, a granel y terminados</p>	<p><b>X</b></p>	
<p>3.1. En todas las pruebas se cumplen las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado es verificado por el supervisor antes que el material o producto sea autorizado o rechazado</p>		<p><b>X</b></p>
<p>3.2. Para que los resultados puedan inferirse a todo el lote de fabricación, las muestras son representativas de los lotes de material de los cuales han sido recogidas, de conformidad con el procedimiento normalizado</p>		<p><b>X</b></p>
<p>3.3. El muestreo se lleva a cabo de tal forma que se evite la contaminación u otros problemas que puedan influir negativamente en la calidad del producto</p>	<p><b>X</b></p>	
<p>3.4. Durante el muestreo se tiene especial cuidado en evitar la contaminación y confusión de los materiales sometidos al muestreo</p>	<p><b>X</b></p>	
<p>3.5. Están limpios todos los equipos de muestreo que entran en contacto con los materiales</p>	<p><b>X</b></p>	

3.6. Se toman precauciones especiales con algunos materiales excepcionalmente peligrosos y contaminantes	X	
3.7. Los equipos empleados en el muestreo se limpian y si es necesario, se esterilizan, antes y después de cada uso, y se almacenan en forma separada de los demás equipos de laboratorio	X	
3.8. Cada contenedor de muestra tiene una etiqueta que indica:		
3.8.1. El nombre del material sometido a muestreo	X	
3.8.2. El número del lote	X	
3.8.3. El número del contenedor de donde se ha recogido la muestra	X	
3.8.4. La firma de la persona que ha recogido la muestra	X	
3.8.5. La fecha del muestreo	X	
4. Requisitos exigidos en las pruebas		
4.1. Materias primas, material de envase y acondicionamiento		
4.1.1. Antes de autorizar el uso de materias primas y de materiales de envase y acondicionamiento, el jefe de control de la calidad verifica que los materiales reúnan las especificaciones referentes a la identidad, pureza, y otros indicadores de calidad		X
4.1.2. Una muestra proveniente de cada contenedor de materia prima se somete a prueba de identidad	X	
4.1.3. Cada lote de envase y materiales de acondicionamiento impresos es examinado inmediatamente después de su recepción y confrontando contra la especificación	X	
4.1.4. En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y una auditoria in situ de la capacidad del proveedor. Los certificados contienen la siguiente información:	X	
4.1.4.1. Identificación del proveedor, firma de funcionario competente y declaración de la idoneidad del primero	X	
4.1.4.2. Nombre y número de lote del material sometido a prueba	X	
4.1.4.3. Indicación de las especificaciones y métodos empleados	X	

4.1.4.4. Indicación de los resultados obtenidos en las pruebas y fecha de las mismas	X	
5. Control durante el proceso		
Se mantienen registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales formarán parte del registro maestro de producción	X	
6. Productos terminados		
6.1. Antes de la autorización de venta de cada lote de productos farmacéuticos, se determina debidamente en el laboratorio que dicho lote está conforme con las especificaciones establecidas para los productos terminados		X
6.2. Los productos que no estén conformes con las especificaciones establecidas y con los criterios de calidad pertinentes son rechazados. Se someten algunos productos rechazados a un reprocesamiento, cuando esto sea viable, los productos reprocesados cumplen con todas las especificaciones y otros criterios de calidad definidos antes de que sean aceptados y autorizados		X
7. Examen de los registros de producción		
7.1. Los registros de producción y control son examinados, y si un lote no cumple con las especificaciones establecidas, se somete a una investigación completa. Esta investigación debe, si es preciso, extenderse a otros lotes del mismo producto y a otros productos que pudieran haber tenido alguna vinculación con el defecto o la discrepancia. La investigación efectuada se registra por escrito, incluyendo las conclusiones de la misma y su seguimiento		
7.2. Las muestras recogidas de cada lote de producto acabado son retenidas por un mínimo de un año después de la fecha de vencimiento. Normalmente los productos terminados se mantienen en su envasado final y se almacenan en las condiciones recomendadas		X
Las muestras de materias primas activas se retienen por un año por lo menos después de la fecha de vencimiento del correspondiente producto terminado. Siempre que su estabilidad lo permita, otras materias primas (salvo los disolventes, gases, y agua) se retienen por un mínimo de dos		X

años		
La cantidad de las muestras de materiales y productos retenidos es suficiente para que éstos puedan ser sometidos a dos nuevos exámenes completos, como mínimo		<b>X</b>
8. Estudios de estabilidad		
El establecimiento fabricante garantiza la estabilidad de los productos que comercializa, así como establece el tiempo de vida útil		<b>X</b>
9. Validación		
9.1. Los procesos de importancia crítica, como la limpieza, se validan prospectiva y retrospectivamente		<b>X</b>
9.2. Siempre que se introduzcan cambios en una fórmula o método de preparación, se toman medidas para garantizar y demostrar que son adecuados para el procesado habitualmente empleado y que utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee la calidad exigida		<b>X</b>
9.3. Se valida toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y la reproducibilidad del proceso		<b>X</b>
10. Quejas y reclamos		
10.1. Es designada una persona para que se responsabilice de atender todas las quejas y de decidir qué medidas se adoptan, conjuntamente con el personal de apoyo en esa tarea. Si la designación recae en una persona que no sea la misma "persona autorizada", entonces ésta es informada acerca de toda queja, averiguación, o retiro de productos	<b>X</b>	
10.2. Se cuenta con procedimientos escritos que establezcan las medidas que deban adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado en caso de queja referente a posibles defectos del mismo	<b>X</b>	
10.3. Toda queja acerca de un defecto en un producto es registrada (incluyendo todos los detalles originales) e investigada cuidadosamente. La persona responsable del control de calidad participa permanentemente en el estudio de estos problemas	<b>X</b>	

10.4. Si se descubre un defecto en un lote o si se sospecha que un defecto existe, se tiene en cuenta si otros lotes deben también controlarse para determinar si tienen el mismo defecto. En particular, se someten a control otros lotes que podrían contener sustancias reprocessadas provenientes del lote defectuoso	X	
10.5. Cuando sea necesario, se efectúa un seguimiento del producto, que podría incluir el retiro del producto, luego de la investigación y evaluación de la queja	X	
10.6. Se toma nota de todas las decisiones y medidas adoptadas como resultado de una queja, las cuales hay que referirlas a los registros correspondientes al lote en cuestión	X	
10.7. Los registros de quejas son revisados periódicamente para ver 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 comercio	X	
10.8. Se informa a las autoridades competentes si un fabricante tiene intenciones de adoptar alguna medida como resultado de un defecto del producto, su deterioro, o cualquier otro problema serio de calidad	X	
11. Retiro de un producto		
11.1. Existe un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto, cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello	X	
11.2. Se designa a una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, que tenga a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona es independiente de los departamentos de venta y organización. Si esta persona es diferente a la persona encargada de la autorización de comercialización del producto, ésta es informada acerca de toda operación de retiro	X	
11.3. Se establece por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual es revisado y actualizado periódicamente	X	
La operación de retiro de un producto se inicia con rapidez, al menos al	X	

nivel de hospitales, farmacias, droguerías y tiendas naturistas		
11.4. 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		
11.5. Para que el retiro del producto sea efectivo, la persona responsable del retiro tiene a su disposición los registros de distribución, los cuales contienen información suficiente sobre los clientes mayoristas y los destinatarios de la distribución directa (incluido, el caso de los productos exportados, los destinatarios que han recibido muestras para ensayos clínicos y muestras médicas)	<b>X</b>	
11.6. Se registra el desarrollo del proceso de retiro y se redacta un informe sobre el mismo, como también se concilian los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados	<b>X</b>	
11.7. Periódicamente se efectúa una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro	<b>X</b>	
11.8. Se dan instrucciones en el sentido de que los productos sujetos a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final	<b>X</b>	
12. Producción y análisis por contrato		
12.1. La producción y el análisis por contrato son definidos, mutuamente acordados y controlados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo, o análisis sean de calidad insuficiente	<b>X</b>	
Existe un contrato escrito entre el contratante y el contratista, el cual estipula claramente las obligaciones de cada una de las partes. En el contrato se establece claramente la forma en que la persona encargada de autorizar la circulación de cada lote de productos destinados a la venta, o de expedir el certificado de análisis, debe cumplir plenamente con sus responsabilidades	<b>X</b>	
12.2. Generalidades		
12.2.1. Todas las gestiones relacionadas con la fabricación y análisis contractuales, incluyendo cualquier cambio propuesto en las	<b>X</b>	

disposiciones técnicas o de otra índole, se conforman a la autorización de comercialización dada para el producto en cuestión		
12.2.2. Se cuenta con un contrato escrito que abarca la fabricación y/o análisis de productos, como también toda gestión técnica relacionada con los mismos	X	
12.3. El contrato permite que el contratante someta a auditoria las instalaciones del contratista	X	
1.2.4. En el caso del análisis por contrato, la persona autorizada es la responsable de dar la aprobación final antes que se autorice la circulación del producto	X	
13. El contratante		
13.1. El contratante es responsable de evaluar si el contratista es suficientemente competente para efectuar debidamente el trabajo o las pruebas requeridas, y de asegurar, por medio del contrato, que se cumplan las BPMRN descritas en este manual	X	
13.2. El contratante habrá de facilitar al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a la autorización de comercialización y a cualquier otro requisito legal	X	
El contratante se asegura que el contratista tenga pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo, y las pruebas, que puedan poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales, o productos	X	
13.3. El contratante se asegura que todos los productos procesados y los materiales entregados por el contratista están conformes con todas las especificaciones correspondientes o bien que la comercialización del producto haya sido aprobada por la(s) persona(s) autorizada(s)	X	
14. El contratista		
14.1. El contratista cuenta con instalaciones, equipos, conocimientos y experiencia suficientes, para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante. Para que un fabricante pueda llevar a cabo la fabricación de productos por terceros, debe contar con la autorización	X	

respectiva		
14.2. 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 asegura que éste tenga acceso a la misma información que el contratante, con respecto a la fabricación o análisis de productos	X	
14.3. El contratista se abstiene de llevar a cabo cualquier actividad que pueda disminuir la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante	X	
15. El contrato		
15.1. Se elabora un contrato que especifique las responsabilidades del contratante y del contratista con relación a la fabricación y control del producto. Las partes del contrato que se refieran a aspectos técnicos del mismo son redactadas por personas competentes que tengan conocimientos suficientes en tecnología, análisis fisicoquímicos y microbiológicos y experiencia en las BPMRNv	X	
Las partes contratantes manifiestan su mutua conformidad con todas las disposiciones relacionadas con la producción y análisis, las cuales se conforman con la autorización de comercialización	X	
15.2. En el contrato se estipula la forma en que la persona responsable de autorizar la circulación del producto asegurará que el lote ha sido fabricado conforme con las exigencias de la autorización de comercialización, lo cual ha sido comprobado	X	
15.3. En el contrato se estipula claramente quién (es) es (son) la(s) persona(s) responsable(s) de la adquisición, ensayo, y expedición de los materiales; de la producción y control de calidad, incluyendo el control durante el procesado; y del muestreo y análisis	X	
Con respecto a los análisis, se establece en el contrato si el contratista habrá de obtener muestras dentro de las instalaciones del fabricante	X	
15.4. Los registros relacionados con la fabricación, análisis y distribución, como también las muestras de referencia, permanecen en manos del	X	

contratante o bien están a su disposición		
Si se reciben quejas o se albergan 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	X	
15.5. En el contrato se describe el manejo de las materias primas, y productos a granel, intermedios y terminados. En caso de que sean rechazados, se describe asimismo el procesamiento de información, si por el análisis efectuado según contrato se demuestra que el producto analizado debe ser rechazado	X	
L. AUTOINSPECCIÓN		
1. Condiciones generales		
La autoinspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento por parte del fabricante de las BPMRNv en todos los aspectos de la producción y del control de calidad. El programa de autoinspección se diseña de tal forma que sirva para detectar cualquier deficiencia en el cumplimiento de las BPMRNv y recomendar las medidas correctivas necesarias		
La autoinspección se efectúa en forma regular, pudiendo realizarse también en ocasiones especiales, como por ejemplo en caso de que un producto sea retirado del mercado o sea rechazado repetidas veces, o bien cuando las autoridades oficiales de salud han anunciado una inspección. En el grupo encargado de la autoinspección se incluyen personas que puedan evaluar el cumplimiento de las BPMRNv en forma objetiva. Todas las recomendaciones referentes a medidas correctivas se ponen en práctica		X
El procedimiento de autoinspección se documenta, y se instituye un programa efectivo de seguimiento. La autoinspección es especialmente útil en la fabricación de los productos farmacéuticos con base en recursos naturales, ya que como son muy complejos los análisis químicos, es necesario considerar todas las actividades preventivas		X

2. Puntos de la autoinspección		
2.1. Se preparan instrucciones escritas referentes a la autoinspección, con el fin de establecer un mínimo de normas y requisitos uniformes que abarquen al menos los siguientes puntos:		
2.1.1. Personal	X	
2.1.2. Instalaciones, inclusive las destinadas al personal	X	
2.1.3. Mantenimiento de edificios y equipos	X	
2.1.4. Almacenamiento de materias primas y productos terminados	X	
2.1.5. Equipos	X	
2.1.6. Producción, y controles durante el proceso	X	
2.1.7. Control de calidad		X
2.1.8. Documentación	X	
2.1.9. Sanitización e higiene	X	
2.1.10. Programas de validación y revalidación		X
2.1.11. Calibración de instrumentos o sistemas de medición		X
2.1.12. Procedimientos de retiro de productos del mercado	X	
2.1.13. Manejo de quejas	X	
2.1.14. Control de etiquetas	X	
2.1.15. Resultados de las autoinspecciones anteriores, y medidas correctivas adoptadas		
3. Equipo de autoinspección		
La administración designa un equipo de autoinspección formado por personas locales expertas en sus respectivos campos y conocedoras de las BPMRNv. Pueden integrar dicho equipo personas de la compañía o ajenas a ella		
4. Frecuencia de la autoinspección		
La frecuencia de la autoinspección dependerá de las necesidades de cada compañía		
5. Informe de la autoinspección		
5.1. Una vez terminada la autoinspección se prepara un informe sobre la misma, el cual incluirá:		
5.1.1. Resultados de la autoinspección		

5.1.2. Evaluación y conclusiones		
5.1.3. Medidas correctivas recomendadas		
6. Seguimiento		
La administración de la compañía evalúa tanto la autoinspección como las medidas correctivas necesarias		
M. AUDITORIA DE LA CALIDAD		
Se propone complementar la autoinspección con una auditoria de calidad, que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad, con el propósito específico de mejorarlo. Por lo general, la auditoria de la calidad se encarga a especialistas independientes ajenos a la compañía o bien a un equipo designado por la administración específicamente con ese fin. Dicha auditoria puede extenderse también a los proveedores y contratistas		
1. Auditoria de los proveedores		
<p>1.1. En el departamento de control de la calidad y en otros departamentos competentes recaerá la responsabilidad de la aprobación de los proveedores a quienes se pueda confiar la responsabilidad de entregar materias primas y de envasado que reúnan las especificaciones establecidas.</p> <p>Antes de que un proveedor sea aprobado e incluido en el kárdex de proveedores, es evaluado. En esta evaluación se tiene en cuenta los antecedentes del proveedor y la naturaleza de los materiales requeridos (tanto el recurso natural como las sustancias auxiliares). Si es necesaria una auditoria, en ella debe determinarse la capacidad del proveedor de cumplir con las normas de buenas prácticas de cultivo (normas agrotécnicas) y las BPMRN con respecto a las materias primas y a los recursos naturales</p>	X	
2. Auditoria interna de calidad		
Tiene como propósito verificar si las actividades relacionadas con la calidad están conformes con lo especificado en el sistema de aseguramiento y control de la calidad. Estas actividades las desarrolla personal de la empresa. Las acciones correctivas después de una		X

auditoria interna son documentadas		
3. Trazabilidad		
Las razones para la identificación y la trazabilidad son variadas, pero en el caso de productos farmacéuticos con base en recursos naturales, sirve cuando es necesario efectuar el seguimiento de un producto, en el caso de un reclamo, por ejemplo		
3.1. Se establecen, documentan y mantienen actualizados los procedimientos para identificar el producto, dónde fue distribuido, dónde está en un momento determinado	<b>X</b>	
3.2. A un lote de fabricación se verifica la trazabilidad con los siguientes elementos (entre otros):		
3.2.1. Registro maestro de producción	<b>X</b>	
3.2.2. Entradas en tarjetas de trabajo	<b>X</b>	
3.2.3. Facturas con el número de lote entregado	<b>X</b>	
3.2.4. Seguimiento por computador	<b>X</b>	

## ANEXO B

### ESQUEMA DE CUMPLIMIENTO DE ACTIVIDADES COMO CONTRIBUCIÓN PARA LA CERTIFICACIÓN EN BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA REQUERIDA POR EL INVIMA DE ACUERDO A LA RESOLUCIÓN 03131 DE 1998

ACTIVIDADES	MECANISMOS
<b>IMPLEMENTACIÓN DE PRUEBAS Y ENSAYOS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Realizar protocolos de Control de limpieza y desinfección de los equipos y del laboratorio para análisis fisicoquímicos y microbiológicos</li><li>• Hacer el inventario de reactivos para determinar cuales hacen falta en el laboratorio y hacer su clasificación de acuerdo a los colores</li><li>• Realizar el inventario general de materiales y equipos, para elaborar los protocolos correspondientes a mantenimiento, calibración e instrucciones de uso de cada uno de los equipos</li></ul>
<b>DETERMINACIÓN DE MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA PLANTAS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Conocer la lista de plantas aprobadas por el INVIMA</li><li>• Hacer consultas bibliográficas acerca de los métodos de análisis para plantas aprobadas por el INVIMA y que se utilizan para la producción en ARAL-THEL</li><li>• Definir en conjunto con el Director Técnico y el coordinador de calidad, cuales son los métodos de análisis que serán utilizados</li><li>• Apoyar al desarrollo de los métodos de análisis</li></ul>

<p><b>DESARROLLO DE PROTOCOLOS A QUE DEN LUGAR LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA EN LA PARTE EXTERNA AL LABORATORIO</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transporte de producto terminado al almacén</li> <li>• Control de temperatura y humedad relativa en el área de insumos</li> <li>• Recepción de material vegetal</li> <li>• Procedimiento para la utilización de vestieres</li> <li>• Procedimiento para el manejo y la conservación de etiquetas</li> <li>• Control de fumigación para las plantas que hacen parte del herbario</li> </ul>
<p><b>COMPLEMENTACIÓN DEL HERBARIO</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hacer consultas bibliográficas de las plantas con las que se trabaja en la empresa y posteriormente hacer una ficha técnica para cada espécimen</li> <li>• Llevar cada espécimen completo (hojas, tallo, raíz) al herbario de la Universidad del Quindío para su secado y planchado</li> <li>• Tener un control permanente para hongos y plagas de cada una de las plantas que conforma el herbario</li> </ul>

## ANEXO C

<b>ROJO (INFLAMABLE)</b>	
Acetato de etilo	1000 mL
Carbón Activado	1000 g
Metanol	1000 mL
Tolueno	1000 mL
<b>ROJO RAYADO</b>	
Ácido Fórmico Anhidro	1000 mL
Magnesio en polvo	25 g
<b>BLANCO (CORROSIVO)</b>	
Ácido Clorhídrico	1000 mL
Ácido Ortofosfórico	1000 mL
Ácido Sulfúrico	2500 mL
Oxalato de Amonio TS	1000 mL
Tricloruro Férrico	500 g
Yodo Sublimado	250 g
<b>BLANCO RAYADO</b>	
Ácido Acético Glacial	1000 mL
Amoníaco	2500 mL
Hidróxido de Sodio	1000 g
<b>AMARILLO (REACTIVO)</b>	
Ácido Nítrico	1000 mL
Permanganato de Potasio	1000 g
<b>AZUL (SALUD)</b>	
Cloroformo	1000 mL
Cloruro de Bario TS	1000 mL
Diclorometano	1000 mL
Yoduro de Potasio Mercurico Alcalino	1000 mL
<b>VERDE INORGÁNICO (ALMACENAJE GENERAL)</b>	
Cloruro de Potasio	1000 g
Hidróxido de Calcio TS	1000 mL
Nitrato de Plata TS	1000 mL
Sílica Gel Granulada	1000 g
Sílica Gel 60F	Caja x 25
<b>VERDE ORGÁNICO (ALMACENAJE GENERAL)</b>	
Vainillina	100 g

ARAL - THEL

## **ANEXO D**

### **MANTENIMIENTO, CALIBRACIÓN E INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL pH-METRO DIGITAL DE BOLSILLO SCHOTT GERATE CG 818 CON GAMA mV**

#### **PRECAUCIONES Y CUIDADOS PARA ASEGURAR UN CORRECTO USO DEL pH-METRO:**

- El pH-metro está diseñado para operar con una batería alcalina de 9v. Solamente deben usarse pilas absolutamente resistentes a la oxidación.
- El instrumento está provisto de un sistema automático de control de pilas. En caso de voltaje inferior, una flecha horizontal aparecerá en la ventanilla de indicación.

#### **CALIBRACIÓN:**

- Conectar el electrodo.
- Colocar el conmutador en la posición "pH".
- Elegir dos soluciones tampón: Una con pH = 6.87 o pH = 7.00 y la segunda con pH = 4.01 o pH = 4.00.
- Ajustar el mando "°C" a la temperatura de la solución tampón.
- Enjuagar el electrodo con agua destilada.
- Sumergir el electrodo en la solución de pH = 7.00. Ajustar mediante el mando "ΔpH" al valor de la solución tampón.
- Enjuagar el electrodo con agua destilada y sumergirlo en la segunda solución tampón pH = 4.00.
- Ajustar mediante el mando "mV/pH" al valor de la solución tampón.

- Enjuagar el electrodo, está listo para medir.

### **INSTRUCCIONES DE USO:**

- Conectar el electrodo.
- Realizar la calibración según el procedimiento indicado.
- Ajustar el mando “°C” a la temperatura de la solución a medir.
- Para medir el valor de pH, sumergir el electrodo en la solución a analizar y leer el valor de pH en la ventanilla de indicación tras un período de tiempo razonable para el equilibrio de la temperatura.
- Enjuagar el electrodo.
- Cuando no necesite más el pH-metro, regresar el conmutador a la posición “0”, desconectar el electrodo, limpiar el equipo y guardarlo en su respectivo sitio.

### **LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DEL EQUIPO:**

- El electrolito debe rellenarse o renovarse de vez en cuando en las cadenas de medida monobarra y en los electrodos de referencia. La concentración del cloruro potásico debe mantenerse exactamente para asegurar un funcionamiento correcto de la cadena de medida. Para la conservación debe utilizarse la tapita de humectación incorporada.
- Los ensuciamientos en la membrana y diafragma producen errores de medida y deben evitarse necesariamente o eliminarse.
- Las membranas de vidrio de pH pueden limpiarse por frotamiento con un papel humedecido. En caso de ensuciamientos orgánicos utilizar el disolvente adecuado.
- Observar que el potenciómetro, especialmente, el electrodo esté escrupulosamente limpio antes y después de cada medición.
- Antes de realizar operaciones de rutina debe calibrarse el potenciómetro de acuerdo con el procedimiento dado.

## MANTENIMIENTO E INSTRUCCIONES PARA EL USO DE LA BALANZA ANALÍTICA METTLER AE 160

### PRECAUCIONES Y CUIDADOS PARA ASEGURAR UN CORRECTO USO DE LA BALANZA ANALÍTICA:

- Evitar derramar sustancias sobre el plato de pesaje o la balanza, si esto ocurre, desconectar y limpiar inmediatamente, retirar el plato y realizar una minuciosa limpieza.
- No usar agentes limpiadores fuertes: acetona, thinner, gasolina, etc.

### INSTRUCCIONES DE USO:

- Verificar que la balanza esté nivelada (**burbuja centrada**) y limpia.
- Conectar la balanza.
- Encender la balanza (presione la tecla **↑ON/OFF↓**).
- Aparecerá **0.0 g**.
- Poner el adecuado recipiente de pesada o el objeto a pesar en el platillo.
- Esperar a que el equipo se estabilice.
- Leer el resultado.
- Si utiliza un recipiente de pesada presionar **↑RE-ZERO** para tarar la balanza.
- Añadir la carga al recipiente. Aparecerá el peso neto.
- Retirar el recipiente y desconectar la balanza.
- Dejar la balanza limpia.

### LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DEL EQUIPO:

- La balanza puede limpiarse con una brocha y un trapo levemente humedecido, usar un detergente suave si es necesario.
- La limpieza de la balanza debe realizarse en el puesto normal de la balanza y así evitar golpes o movimientos bruscos que puedan afectarla.

- Chequear la nivelación de la balanza por medio de la burbuja.
- Mantener limpio el platillo de pesaje.

**MANTENIMIENTO E INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL ESTERILIZADOR  
ALL AMERICAN (AUTOCLAVE)  
MODELO #25X 120V 1050W**

**PRECAUCIONES Y CUIDADOS PARA ASEGURAR UN CORRECTO USO DEL AUTOCLAVE:**

- Usar guantes u objetos de protección para manipular el equipo caliente.
- Tener extremo cuidado cuando se mueve el esterilizador con líquidos calientes.
- El esterilizador opera bajo presión. Su uso inapropiado puede resultar en una quemadura.
- No tocar las superficies calientes.
- Chequear que no hayan obstrucciones en los dispositivos de liberación de presión antes de ser usado el equipo.
- Asegurar que la unidad está apropiadamente cerrada antes de su uso.
- No abrir el esterilizador hasta que se enfríe y la presión interna haya reducido.
- Nunca usar el esterilizador para cocinar o procesar alimentos.
- No usar el esterilizador con aceite.
- No someter el esterilizador a repentinos cambios de temperatura extrema.

**INSTRUCCIONES DE USO:**

1. Antes de operar la unidad, leer y entender el manual del equipo.
2. Lubricar el sello metal-metal, es decir el borde donde el bisel se pone en contacto con la pared. Usar vaselina.
3. Remover la tapa del esterilizador girando las seis tuercas, dos opuestas al mismo tiempo, en contra de las manecillas del reloj. Luego remover el contenedor interior, asegurarse que la parrilla esté en el fondo del esterilizador.
4. Poner agua limpia, destilada preferiblemente, a una profundidad de no menos de 2 pulgadas ni más de 2¾ de pulgada.

5. Poner la base del contenedor dentro de éste. Colocar los artículos a esterilizar organizados de tal forma que se permita la circulación libre de vapor. Colocar el contenedor empacado dentro del esterilizador. Asegurarse que el canal para el tubo del escape del aire localizado dentro del contenedor, quede al lado derecho cuando este sea puesto dentro del esterilizador.
6. Tapar el esterilizador, asegurándose que la flecha y la marca indicadoras coincidan. Asegurar que el tubo flexible quede dentro del canal. Ajustar las tuercas teniendo en cuenta apretar 2 opuestas al mismo tiempo.
7. Enchufar y encender el equipo.
8. Colocar en posición recta la válvula de control. Si el agua estaba fría se requerirán aproximadamente 35 minutos antes de que el vapor empiece a escapar, cuando esto suceda dejarlo escapar por al menos 5 minutos y entonces, cerrar la válvula de control, la presión se elevará y se indicará en el medidor de presión.
9. Poner en posición vertical la perilla de control de calor. En caso de requerirse más calor, girarla en dirección contraria a las manecillas del reloj, para reducirlo girarla en dirección de las manecillas del reloj.
10. El período de esterilización comienza cuando el medidor de presión de vapor registra en la banda verde de su superficie, en éste momento se empieza a tomar el tiempo del ciclo de la esterilización y se continúa por lo menos 35 minutos.
11. Apagar el equipo y poner la válvula de control en posición vertical utilizando algún objeto que evite tocar la válvula caliente, para permitir el escape de vapor. Cuando el medidor de presión indique cero, aflojar las tuercas girando 2 opuestas al mismo tiempo en contra de las manecillas del reloj. Levantar la tapa girándola en contra de las manecillas del reloj. Remover el contenedor interior para vaciarlo.
12. Remover toda el agua del esterilizador mientras el fondo está aún caliente para facilitar el secado de la unidad. Dejar la tapa fuera de la unidad por 15 minutos antes de guardar el equipo. Almacenar el esterilizador dejando la válvula en posición vertical y la tapa suavemente apretada.

## **LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DEL EQUIPO:**

- Enjuagar y secar completamente el equipo cuando sea utilizado.
- No dejar agua en la unidad durante la noche.
- Guardar el esterilizador en un área seca.
- Llenar el esterilizador con agua destilada y limpia.
- Limpiar la unidad con algún utensilio o solución para limpiar aluminio, cuando se presenten incrustamientos de cal o depósitos minerales. Puede ser utilizado vinagre blanco.
- Lubricar periódicamente el sello metal-metal para prevenir que la tapa se adhiera a la base.
- Limpiar el medidor de presión sin sumergirlo en agua.
- Asegurarse que todos los orificios del esterilizador se encuentren abiertos y libres de cualquier materia extraña.
- Limpiar periódicamente la válvula de control en agua caliente con jabón. Si algún material extraño no puede ser removido, reemplazar la válvula por otra.
- Revisar frecuentemente que el aire esté pasando libremente a través del tubo de escape de vapor.
- Reemplazar la válvula de alivio de presión en exceso cada 3 años.
- Reemplazar el tapón rojo de presión excesiva cada 6 meses o cuando se ponga muy duro o se deforme.

**MANTENIMIENTO E INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL MICROSCOPIO**  
**BAUSCH & LOMB**  
**120V 30W 50/60 Hz**

**PRECAUCIONES Y CUIDADOS PARA ASEGURAR UN CORRECTO USO DEL MICROSCOPIO:**

- Para mover el microscopio, tómelo con ambas manos, de tal manera que con una lo sostenga por el brazo y con la otra por debajo de la base.
- Colocar el microscopio por lo menos a 10 cm del borde de la mesa de trabajo, para evitar cualquier caída.
- Como la capacidad de análisis del microscopio óptico está limitada por las longitudes de onda visibles, solo se haya indicado para estructuras de un diámetro superior a  $0.3 \mu$  (1 micra ( $\mu$ ) = 1 milésima de milímetro).
- La muestra a observar debe ser delgada con el fin de que la luz la pueda atravesar.

**INSTRUCCIONES DE USO:**

1. **ILUMINACIÓN:** Dirigir la cara del espejo hacia la fuente. Observar por el ocular y con el objetivo de menor aumento mover el espejo hasta que el campo visual quede uniformemente iluminado. Regular la totalidad de luz con el diafragma, el cual debe estar completamente abierto para la mayoría de las observaciones.
2. **COLOCACIÓN DE LA MUESTRA:** Colocar la muestra en una lámina porta-objetos y sobre ésta colocar el cubre-objetos. Colocar la preparación sobre la platina de modo que la muestra quede en el centro de la abertura, lo cual se logra moviendo la lámina porta-objetos por medio de los tornillos que hacen funcionar el carro del microscopio.
3. **ENFOQUE:** Descender la platina por medio del tornillo macrométrico hasta la posición más baja. Observar por el ocular y subir lentamente la platina hasta que la muestra se haga visible. Aclarar la imagen al máximo con el

tornillo micrométrico. Girar el revólver para colocar el objetivo que sigue en magnitud de aumento. Cuando la observación ha terminado, regresar al objetivo de menor aumento, llevar la platina hasta la parte inferior y retirar la muestra.

4. Dejar perfectamente limpias las láminas cubre y porta objetos que haya usado, nunca dejar éstas sobre el microscopio.

#### **LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DEL EQUIPO:**

- Manejar el microscopio con las manos limpias.
- Disponer de una tela suave para limpiar el espejo, la platina, los porta-objetos y los cubre-objetos.
- Mantener los lentes fuera del contacto de la mano y de cualquier sustancia de laboratorio
- Antes de usar el microscopio, limpiar siempre los lentes utilizando para ello papel lente, en ningún caso se utiliza otro tipo de material, pues podría rayar los lentes.

**MANTENIMIENTO E INSTRUCCIONES PARA EL USO DE LA MUFLA  
TERRIGENO**

**220V 2800W T°máx: 1200 °C**

**PRECAUCIONES Y CUIDADOS PARA ASEGURAR UN CORRECTO USO DE  
LA MUFLA:**

- Utilizar guantes apropiados para altas temperaturas y pinzas metálicas en el momento de manipular la muestra cuando la mufla esté caliente.
- Poner siempre la muestra en el recipiente adecuado para altas temperaturas.

**INSTRUCCIONES DE USO:**

1. Conectar el equipo.
2. Abrir y poner la muestra dentro de la mufla en el recipiente adecuado para resistir altas temperaturas, por ejemplo un crisol de porcelana.
3. Cerrar la mufla y mover la perilla de control de temperatura en contra de las manecillas del reloj hasta encontrar la temperatura deseada.
4. Cuando la muestra haya alcanzado el tiempo requerido dentro de la mufla, llevar la temperatura a cero, desconectar el equipo y sacar la muestra.

**LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DEL EQUIPO:**

- Eliminar todos los residuos que queden dentro del equipo utilizando una escobilla o material adecuado.
- No dejar caer agua en la parte interior de la mufla.

**MANTENIMIENTO E INSTRUCCIONES PARA EL USO DE LA INCUBADORA  
WTB BINDER**

**T° Máx: 70°C 115V 60Hz 1.8A 0.20Kw**

**PRECAUCIONES Y CUIDADOS PARA ASEGURAR UN CORRECTO USO DE  
LA INCUBADORA:**

- Utilizar materiales apropiados en el momento de manipular la muestra cuando ésta esté caliente, para evitar alguna quemadura.
- Poner siempre la muestra en el recipiente adecuado.

**INSTRUCCIONES DE USO:**

1. Conectar el equipo.
2. Para introducir la muestra abrir la puerta exterior moviendo la palanca hacia abajo y la interior halándola hacia afuera.
3. Cerrar ambas puertas, para la exterior mover la palanca hacia arriba.
4. Prender el equipo moviendo la perilla izquierda en dirección de las manecillas del reloj, (la luz verde se encenderá).
5. Graduar la temperatura necesitada mediante la perilla derecha (la luz naranja se encenderá).
6. Apagar el equipo moviendo las perillas en contra de las manecillas del reloj y retirar la muestra cuando ésta alcance el tiempo requerido utilizando algún implemento adecuado para evitar quemaduras.

**LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DEL EQUIPO:**

- Eliminar todos los residuos que queden dentro del equipo utilizando una escobilla o material adecuado.
- Limpiar las parrillas periódicamente.
- No dejar caer agua en la parte interior de la incubadora.

**MANTENIMIENTO E INSTRUCCIONES PARA EL USO DE LA CABINA DE  
FLUJO LAMINAR VERTICAL  
110V 1.5A MONOFÁSICO  
REF 24" x 12" x 6" / 03-2004  
FILTRO HEPA 24" x 12" x 6" (03-03-2004)  
INTEGRIDAD 99.99% - 0.3  $\mu$  - 100/100**

**PRECAUCIONES Y CUIDADOS PARA ASEGURAR UN CORRECTO USO DE  
LA CABINA DE FLUJO LAMINAR VERTICAL:**

- No exponerse durante largo tiempo a la radiación ultravioleta de la lámpara germicida, tener especial cuidado con los ojos. Usar gafas con filtro U.V, bata para el laboratorio y guantes si son requeridos, para evitar quemaduras.
- Nunca encender la luz germicida y la luz blanca al mismo tiempo.
- Recordar encender el equipo 20 minutos antes de ser utilizado para evitar contaminaciones al sembrar.

**INSTRUCCIONES DE USO:**

1. Limpiar la cabina exhaustivamente, levantando la parrilla interior y frotando las paredes con alcohol etílico 96°.
2. Conectar el equipo.
3. Encender la luz germicida y los filtros HEPA durante 20 minutos para esterilizar el equipo antes de ser utilizado.
4. Antes de iniciar la siembra apagar la luz germicida y encender la luz blanca.
5. Al terminar sus labores apagar la luz blanca y encender nuevamente la luz germicida durante 5 minutos.
6. Apagar la luz germicida y los filtros HEPA.
7. Finalmente limpiar el equipo con alcohol etílico 96° y el área de trabajo.

**LIMPIEZA Y MANTENIMIENTO DEL EQUIPO:**

- Limpiar completamente la cabina antes y después de cada sesión de trabajo.
- Tener en cuenta el medidor de rendimiento de los filtros para realizar su reemplazo oportuno.

**MANTENIMIENTO E INSTRUCCIONES PARA EL USO DEL  
CONDUCTIVÍMETRO**

**PRONTO & PRONTO EC-TDS HI 983304**

**PRECAUCIONES Y CUIDADOS PARA ASEGURAR UN CORRECTO USO DEL  
CONDUCTIVÍMETRO:**

- Este equipo no necesita limpieza cuando es usado en aplicaciones con aguas limpias.
- Este equipo no necesita calibración cuando es usado en aplicaciones con aguas limpias.

**INSTRUCCIONES DE USO:**

- Encender el equipo conectando el adaptador 12 VDC al medidor y al tomacorriente.
- Debido a que el equipo hace parte del sistema desionizador, no necesita ser sumergido en la muestra.
- La pantalla mostrará el valor de la conductividad o sólidos totales disueltos. Las variaciones iniciales pueden deberse a la compensación de temperatura y al hecho de que el equipo se está ajustando a una nueva muestra. Luego de la estabilización, el medidor continuará haciendo un monitoreo.

## **ANEXO E**

### **PROTOCOLOS CORRESPONDIENTES A CONTROL DE LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DE LOS LABORATORIOS PARA ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICO, MICROBIOLÓGICO Y DE SUS RESPECTIVOS EQUIPOS**

#### **E1. LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DEL LABORATORIO PARA ANÁLISIS MICROBIOLÓGICOS**

##### **1. OBJETIVO**

Mantener un ambiente adecuado para el correcto desarrollo de los análisis microbiológicos limpiando y desinfectando el área de trabajo.

##### **2. ALCANCE**

Este procedimiento aplica para el área de laboratorio de control microbiológico para el control de la calidad.

##### **3. DEFINICIONES**

**3.1. Área:** Cada una de las divisiones físicas específicas de la planta que es funcional para una determinada actividad. Cada área posee requerimientos como son la temperatura, aire, vestimenta adecuada, etc.

**3.2. Sanitización:** Es el conjunto de acciones (limpieza + desinfección), que conduce a la destrucción de microorganismos por agentes químicos y físicos.

**3.3 Análisis Microbiológicos:** Conjunto de procedimientos que se realizan con el fin de tener un control microbiológico sobre los productos.

**3.4.** Detergente: Es la sustancia que limpia separando la suciedad adherida en los techos, paredes, pisos, mesas, utensilios, equipos, en fin todo tipo de superficies.

**3.5.** Desinfectante: Sustancia utilizada para disminuir la población microbiana presente.

**3.6.** Enjuagar: Aclarar y limpiar con agua lo que se ha jabonado.

#### **4. RESPONSABILIDAD**

El responsable de la supervisión de este procedimiento es el jefe de control de calidad y quien lo ejecuta es el auxiliar de laboratorio.

#### **5. POLITICAS**

**5.1.** Primero se deben limpiar los techos, luego las paredes, luego los equipos de acuerdo al procedimiento establecido, luego los mesones y por último el piso.

**5.2.** Debe existir cambio de uniforme entre el proceso de limpieza y desinfección y el proceso de los análisis microbiológicos.

**5.3.** El material utilizado para realizar la limpieza de ésta área no debe ser utilizado para ninguna otra.

#### **6. DESARROLLO**

**6.1.** Materiales y equipo a utilizar:

- Baldes de plástico
- Probetas
- Guantes de plástico
- Botas
- Bata
- Trapeador

- Trapos dulce abrigo limpios
- Escoba
- Detergente
- Desinfectante

**6.2.** El procedimiento de limpieza y desinfección del laboratorio para análisis microbiológicos debe realizarse al finalizar los análisis o cuando hayan pasado dos días sin haber utilizado la sección y se vaya a usar. El desinfectante debe rotarse cada 15 días entre TEGO 51 al 1% e Hipoclorito de Sodio al 6% (ver Procedimiento Operativo Estándar para rotación de desinfectante).

### **6.3. PROCEDIMIENTO**

**6.3.1.** Poner separadamente el material que se utilizó y necesita ser esterilizado. Retirar del área todos los objetos usados durante los análisis que no pertenezcan al área y no necesiten ser esterilizados.

**6.3.2.** Antes de comenzar el proceso de limpieza, el auxiliar debe colocarse la vestimenta apropiada, además debe preparar la solución jabonosa y la solución desinfectante de acuerdo a sus protocolos de preparación.

**6.3.3.** Ingresar los utensilios de aseo dentro de un balde y el dulce abrigo dentro de una bolsa plástica.

**6.3.4.** Mojar con agua los techos, los mesones, las paredes, las puertas y pisos cuidadosamente, teniendo en cuenta los equipos que se encuentran dentro del área.

**6.3.5.** Sumergir el dulce abrigo en agua jabonosa y proceder a enjabonar techos, paredes, mesones, puertas y pisos con la ayuda de la escoba. Cada vez que sea necesario enjuagar el dulceabrigo y la escoba en la solución jabonosa, en un balde separado que se encuentre vacío.

**6.3.6.** Enjuagar hasta eliminar completamente el detergente.

**6.3.7.** Secar los techos, paredes, mesones y puertas con la escoba cubierta con un dulceabrigo limpio y los pisos con el trapeador.

**6.3.8.** Retirar los baldes que contengan la solución jabonosa, lavar la escoba y el trapeador en la sección de lavado de utensilios hasta que no se forme espuma.

**6.3.9.** Introducir un dulceabrigo en un balde con la solución desinfectante, escurrirlo en otro balde vacío y colocarlo sobre la escoba limpia.

**6.3.10.** Frotar techos, paredes, puertas y pisos hasta cubrir la totalidad del área.

**6.3.11.** Con la ayuda de otro balde remojar el trapeador con la solución desinfectante y escurrirlo en otro balde vacío.

**6.3.12.** Pasar el trapeador por el piso y dejar actuar el desinfectante por cinco minutos.

**6.3.13.** Retirar los baldes con la solución desinfectante hacia la sección de lavado de utensilios y descartarla. Lavar los baldes con agua.

**6.3.14.** Retirar el desinfectante del piso con aproximadamente 30 L de agua y de techos, paredes, puertas y mesones humedeciendo un dulceabrigo con agua con la ayuda de un balde.

**6.3.15.** Pasar de nuevo el trapeador por el piso con agua limpia.

**6.3.16.** Diligenciar el formato de registro de limpieza y desinfección de áreas (ver anexo E<sub>1</sub>), ubicado en la respectiva sección.

**6.3.17.** Dejar todos los utensilios de aseo limpios y en su sitio.



## **E2. LIMPIEZA Y DESINFECCIÓN DE LA CABINA DE FLUJO LAMINAR VERTICAL**

### **1. OBJETIVO**

Establecer el procedimiento para la limpieza y desinfección de la cabina de flujo laminar vertical y así velar por su correcto funcionamiento.

### **2. ALCANCE**

Este procedimiento aplica para la cabina de flujo laminar vertical.

### **3. DEFINICIONES**

**3.1.** Contaminación cruzada: Presencia de sustancias extrañas o material diferente al de formación o al implicado directamente en la elaboración.

**3.2.** Sanitización: Es el conjunto de acciones (limpieza + desinfección), que conduce a la destrucción de microorganismos por agentes químicos y físicos.

**3.3** Flujo laminar: Se usa para describir un tipo de equipo, pero en realidad se refiere a un patrón de flujo de aire específico.

**3.4.** Radiación germicida: Es un camino efectivo para esterilizar o reducir la carga microbiana en casi cualquier tipo de sustancia.

**3.5.** Filtro HEPA: Es un filtro de partículas que retiene los microorganismos y las partículas en suspensión en el aire, pero no, los gases, puesto que éstos pasan libremente a través del filtro.

**3.6.** Empapar: Mojar o embeber en un líquido.

### **4. RESPONSABILIDAD**

El responsable de la supervisión de este procedimiento es el jefe de control de calidad y quien lo ejecuta es el auxiliar de laboratorio.

## **5. POLITICAS**

Este procedimiento se realizará siempre que se utilice el equipo o cuando pasen dos días sin ser utilizado.

## **6. DESARROLLO**

### **6.1. Materiales y equipo a utilizar:**

- Guantes de plástico
- Bata
- Trapos dulce abrigo limpios
- Alcohol etílico al 96%

### **6.2. PROCEDIMIENTO**

**6.2.1.** Empapar el dulce abrigo en alcohol etílico al 96%.

**6.2.2.** Frotar toda la superficie interna de la cabina levantando la lámina que se encuentra dentro de ella.

**6.2.3.** Encender durante 20 minutos la lámpara germicida y los filtros HEPA antes de utilizar el equipo.

**6.2.4** Al finalizar su trabajo, apague la luz blanca y encienda la luz germicida de nuevo junto a los filtros HEPA por 10 minutos.

**6.2.5.** Frotar de nuevo toda la cabina con un dulce abrigo limpio y empapado con alcohol al 96%.

**6.2.6.** Diligenciar el formato de limpieza y desinfección de equipos (ver anexo E<sub>2</sub>), ubicado en la respectiva sección.

**6.2.7.** Continuar con el proceso de desinfección del área.



## **ANEXO F**

### **MÉTODO CUALITATIVO DE RUTINA EN LAS HOJAS DE LA ORTIGA**

Para identificar la rutina (flavonoides) presente en las hojas de la ORTIGA se cuenta con el estándar de Rutina (patrón de referencia) para llevar a cabo el método cualitativo.

A partir de la materia prima se prepara el extracto, se siembran en las placas de sílica gel y se realiza el análisis de identificación según el Plant Drug (página 176, 177). Se identificaron las manchas con la lámpara ultravioleta y posteriormente se revelaron con PEG, y se confirma que un Rf de 0.3 corresponda a rutina, mancha de color amarillo.

Se realizaron varias cromatografías para corroborar las manchas y compararlas con el estándar primario de rutina.

### **EXTRACCIÓN**

1g de ortiga pulverizado se extrae con 10 mL de metanol, con agitación durante 15 minutos sobre un baño de agua. Filtrar, lavar el filtrado dos veces con 10 mL de metanol, evaporar hasta un volumen aproximado de 2 mL.

### **SEPARACIÓN MEDIANTE CCF**

- Sembrar una banda en una cromatoplaqueta de sílica gel GF-254 (20\*10cm, 1mm espesor de la capa) colocando al lado una aplicación del estándar de rutina (estándar primario) disuelto en metanol.
- Desarrollar una mezcla de acetato de etilo : ácido fórmico : ácido acético : agua (100:11:11:27).
- Retirar la placa luego de que el solvente haya corrido lo suficiente, dejarla secar en un extractor de vapores y observarla con una lámpara ultravioleta a 254nm. La rutina se observa a un Rf aproximado de 0.3.

- Demarcar la banda correspondiente a rutina en la muestra, raspar y extraer con metanol.

Lo consecuente es hacer la lectura espectrofotométrica para la identificación de la Rutina, pero como aún no hay los equipos para esto, éste análisis se hace por contrato:

### **LECTURA ESPECTROFOTOMÉTRICA PARA IDENTIFICACIÓN DE LA RUTINA**

- Se separa la solución estándar de rutina en metanol con una concentración de 100 p.p.m, teniendo en cuenta que la absorbancia debe estar en el rango de 0.3 a 0.8.
- Tomar 2mL de solución, completar a 10mL y determinar el espectro a una longitud de onda de 360nm.
- Se realiza el mismo tratamiento para la muestra y se observa que el espectro de la materia prima y el estándar sean iguales por lo tanto la muestra contiene RUTINA.

## ANEXO G

### FICHA TÉCNICA DEL PETRIFILM PARA EL RECuento DE AEROBIOS TOTALES Y PARA EL RECuento DE E. COLI / COLIFORMES

El tiempo de incubación y la temperatura para el recuento de Aerobios totales varían según el método. Los métodos comúnmente aprobados son:

- **AOAC método oficial 986.33**

(Leche y productos lácteos)

Incubar 48 horas. (+/- 3 hrs) a 32°C (+/- 1°C).

- **AOAC método oficial 990.12 (Utilizado en nuestro caso)**

Incubar 48 horas. (+/- 3 hrs) a 32°C (+/- 1°C).

- **AFNOR método validado 3M 01/1-09/89**

Incubar 72 horas. (+/- 3 hrs) a 30°C.

- **Método MNKL 146.1993**

Incubar 72 horas. (+/- 3 hrs) a 30°C.

El tiempo de incubación y la temperatura para el recuento de E. coli / Coliformes varían según el método. Los métodos comúnmente aprobados son:

- **AOAC método oficial 991.14 (Utilizado en nuestro caso)**

Para Coliformes:

Incubar 24 hrs. (+/- 2 hrs.) a 35°C (+/- 1°C).

Para E. Coli:

Incubar 48 hrs. (+/- 2 hrs) a 35°C (+/- 1°C).

- **AOAC método oficial 998.08**

Para E. Coli (carnes, aves, marinos):

Incubar 24 hrs. (+/- 2 hrs) a 35°C (+/- 1°C).

- **Método MNKL (147.1993)**

Para coliformes:

Incubar 24 hrs. (+/- 2 hrs) a 37°C (+/- 1°C)

Para *E. coli*:

Incubar 48 hrs. (+/- 2 hrs) a 37°C (+/- 1°C)

En cuanto a los resultados obtenidos durante los análisis para el producto terminado, estos estuvieron siempre dentro de los límites establecidos por las normas.

## **ANEXO H**

### **ALGUNOS PROTOCOLOS QUE CORRESPONDEN A LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA EN LA PARTE EXTERNA AL LABORATORIO**

#### **TRANSPORTE DE PRODUCTO TERMINADO AL ALMACÉN**

##### **1. OBJETIVO**

Establecer el procedimiento para transportar el producto terminado desde la bodega (lugar donde se lleva a cumplimiento la retención del producto) hasta el almacén.

##### **2. ALCANCE**

Este procedimiento aplica para todos los productos terminados, después de que el jefe de producción ordene su salida.

##### **3. DEFINICIONES**

**3.1.** Producto terminado: Es el producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el contenedor final, y el etiquetado.

##### **4. RESPONSABILIDAD**

El responsable de la supervisión de este procedimiento es el jefe de producción y quienes lo ejecutan son los auxiliares de laboratorio.

## **5. POLITICAS**

**5.1.** El producto terminado debe ser transportado cuando el jefe de producción ordene la liberación del producto, después de que el jefe de control de calidad haya aprobado los análisis realizados.

**5.2.** Después de establecer que el producto terminado ya se puede transportar, se hará un registro del producto que va para el almacén (ANEXO H).

**5.3.** El mecanismo utilizado para el transporte debe ser eficaz y seguro, previniendo cualquier tipo de afección o alteración al producto que va para el almacén.

## **6. DESARROLLO**

**6.1.** Se transporta el producto terminado cuando el jefe de producción llene el registro de salida, después de haber comprobado la aceptación de consumo con los análisis realizados en el laboratorio de control de calidad.

**6.2.** El producto terminado será transportado hasta el almacén mediante un buen mecanismo, asegurándose de no golpear o exponer directamente a condiciones que lo afecten.

ANEXO H

**PRODUCTO TERMINADO AL ALMACÉN**

**NOTA DE PRODUCCIÓN / FECHA:**

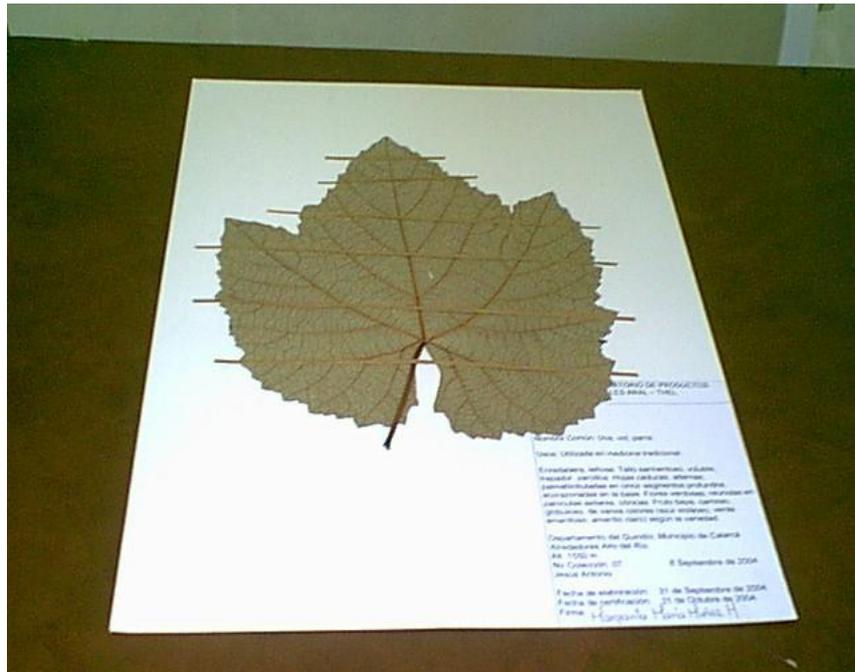
<b>PRODUCTO</b>	<b>CANTIDAD</b>	<b>DAÑOS</b>

\_\_\_\_\_  
FIRMA RECIBE

\_\_\_\_\_  
FIRMA ENTREGA

## ANEXO I

### ESPECIMENES CON SU RESPECTIVA FICHA TÉCNICA



I1. Ejemplar con ficha técnica



I2. Ejemplar con ficha técnica.

## FICHA TÉCNICA

### HERBARIO LABORATORIO DE PRODUCTOS NATURALES

#### ARAL-THEL

**Nombre Científico:** *Calendula Officialis*

**Familia:** COMPOSITAE (Asteraceae)

**Nombres comunes:** Flor de muerto

**Descripción Botánica:** Es una hierba que se da solamente una vez al año, llegando a medir hasta 30 cm de alto. Las hojas son delgadas, lisas y sin vellitos. Sus flores nacen en la punta de las ramas y el botón central es oscuro y los pétalos de color amarillo. Toda la planta despide un olor muy peculiar que resulta desagradable para algunos. Florece casi todo el año.

**Droga aprobada:** Hoja, tallo, flor

**Usos en medicina tradicional:** Alivia heridas, llagas, granos y otras afecciones de la piel. Ayuda a desinfectar y cicatrizar. También se recomienda para baños vaginales ya que ayuda a eliminar la leucorrea o flujo blanco que sale algunas veces con mal olor y picazón. Puede usarse para tratar hemorroides sangrantes.

**Propiedades comprobadas científicamente:** Antiséptica, antiinflamatoria, cicatrizantes, digestiva.

**Uso medicinal aprobado por La Comisión Revisora de productos farmacéuticos:** Antiinflamatoria, antiséptica, cicatrizante, sudorífica, vulneraria, úlceras estomacales, antiseborréica, cólicos menstruales.

**Formas de uso:** Usar tintura (40 gotas) al día, o infusión de una cucharada por taza, tres veces al día. Se puede aplicar en compresas empapadas en tintura o en infusión.

## ANEXO J

### FICHA TÉCNICA DEL ALCOHOL EXIGIDA AL PROVEEDOR

#### CERTIFICADO DE ANÁLISIS DEL ALCOHOL

Cumple con los siguientes requisitos:

1.1. Descripción	Líquido claro, incoloro, móvil y volátil. Tiene un olor característico y produce una sensación de quemazón en la lengua. Se volatiliza fácilmente, inclusive a bajas temperaturas. Ebulle cerca a 78 °C. Es inflamable.	<b>USP XXIV</b>
1.2. Solubilidad	Soluble en agua y en la mayoría de solventes orgánicos (entre estos cloroformo y glicerol).	<b>BP 98</b>
1.3. Identificación	Se desarrolla un olor a yodoformo y se forma un precipitado amarillo a los 30 minutos aproximadamente.	<b>USP XXIV</b>
1.4. Gravedad Específica	Máximo 0.816 a 15.56	<b>MET. INT.</b>
1.5. Acidez	No más de 0.90 mL de hidróxido de sodio 0.020N son requeridos.	<b>USP XXIV</b>
1.6. Límite de residuo no volátil	El peso del residuo no debe exceder un miligramo.	<b>USP XXIV</b>
1.7. Sustancias insolubles en agua	La mezcla es clara y permanece clara luego de enfriarla a 10°C por 30 minutos	<b>USP XXIV</b>
1.8. Aldehídos y otras sustancias orgánicas extrañas	El color rosado no desaparece totalmente.	<b>USP XXIV</b>
1.9. Alcohol amílico y sustancias carbonizables no volátiles	Ningún color rojo o café debe producirse después de la adición de pocas gotas de ácido sulfúrico.	<b>USP XXIV</b>
1.10. Claridad de la solución	La solución es clara.	<b>BP 98</b>
1.11. Metanol	Ningún color violeta debe aparecer.	<b>USP</b>

		<b>XXIV</b>
1.12. Ensayo (grado alcohólico)	Mín. 95% V/V, a 15.56°C	<b>USP XXIV</b>
1.13. Mesófilos y aerobios	Máx. 100 ufc/MI	<b>MET. INT.</b>
1.14. Hongos y Levaduras	Máx. 100 ufc/MI	<b>MET. INT.</b>
1.15. Enterobacterias	Ausencia	<b>MET. INT.</b>
1.16. Pseudonoma eruginosa	Ausencia	<b>MET. INT.</b>
1.17. Estafilococos aureus	Ausencia	<b>MET. INT.</b>
1.18. E. coli	Ausencia	<b>MET. INT.</b>