



Fitofármacos y apifármacos

Manual de normas y procedimientos para centros de producción local



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • PROCEDIMIENTOS

Fitofármacos y apifármacos

Manual de normas y procedimientos

para centros de producción local



Fitofármacos y apifármacos

**Manual de normas y procedimientos
para centros de producción local**



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • PROCEDIMIENTOS

La Habana • 2020

Catalogación Editorial Ciencias Médicas

Fitofármacos y apifármacos. Manual de normas y procedimientos para centros de producción local/ Daisy Cruz Arzola... [et al.].---- La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2020.
89 p.: il., tab. --(Publicaciones institucionales. Serie Procedimientos)

-

-

Productos Biológicos/normas, Preparaciones de Plantas/normas, Farmacognosia/normas

QV 771

Edición: Lic. Rosa María Chávez Rubal

Diseño e ilustraciones: Luciano Ortelio Sánchez Núñez

Emplane: María Pacheco Gola

© Daisy Cruz Arzola, 2020

© Sobre la presente edición:

Editorial Ciencias Médicas, 2020

ISBN 978-959-313-818-5 (PDF)

ISBN 978-959-313-828-4 (Epub)



Esta obra se difunde bajo una licencia Creative Commons de Atribución No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0). Usted es libre de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), no usar la obra de manera comercial (no comercial) y, si produce obras derivadas, mantener la misma licencia que el original (compartir igual). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23, No. 654 entre D y E, EL Vedado, La Habana

CP 10400, Cuba

Teléfono: +53 7 836 1893

Correo electrónico: ecimed@infomed.sld.cu

Sitio web: <http://www.ecimed.sld.cu/>

AUTOR PRINCIPAL

Daisy Cruz Arzola

Máster en Ciencias Químicas, Ingeniera Química
Investigadora Auxiliar
Departamento de Servicios Farmacéuticos, MINSAP

COAUTORES

Olga Ma. Nieto Acosta

Doctora en Ciencias Farmacéuticas, Licenciada en Química
Profesora Titular, Profesora Consultante y Profesora Emérita
Instituto de Farmacias y Alimentos
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

María del Carmen Gómez

Doctora en Veterinaria
Empresa Provincial Farmacia y Óptica, Camagüey

Mailín Beltrán Delgado

Licenciada en Farmacia
Departamento de Servicios Farmacéuticos y Ópticos, MINSAP

Irina Licea Jiménez

Máster en Servicios Farmacéuticos
Licenciada en Farmacia
Empresa Provincial Farmacia y Óptica, Santiago de Cuba

Yumara Pozo Balmaseda

Licenciada en Farmacia
Máster en Dirección de salud
Empresa Provincial Farmacia y Óptica, Villa Clara

Yuliet Román Justo

Licenciada en Farmacia
Empresa Provincial Farmacia y Óptica, Holguín

Ismael Jorge Portuondo

Licenciado en Economía
Dirección Municipal de Salud, Municipio 10 de Octubre, La Habana

Alexis Cruz Aguilera

Licenciado en Farmacia
Empresa Provincial de Farmacia y Óptica, Cienfuegos

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la casa editora Ciencias Médicas (ECIMED), especialmente a su director Dr. Roberto Zayas Mujica, por su profesionalidad y el apoyo brindado para lograr la exitosa publicación del presente manual.

Agradecemos, especialmente, a los siguientes colaboradores que actuaron como oponentes y asistentes garantizando así que este manual tuviera la calidad requerida: Lic. Aymé Espronceda Reyes, Dr. C. Caridad Sedeño Argilagos, Lic. Maureen Hernández Ángel, Dr. Jesús Saiz Sánchez, MSc. Martín Lugo Pérez y Lic. Pedro Bernal Secada.

Igualmente agradecemos la colaboración de la Dr. C. Ofelia Bilbao Revoredo, Lic. Roxana Rieumont Nogueiras, Lic. Magda Brooks Valier, Lic. Dulce María Sánchez Hernández, TM. Luis López Silvagni, Lic. Adria Díaz Cazallas, Lic. Caridad Calero Pérez, Lic. Yalina Rojas Turro, Lic. Daisy Dupeyrón del Sol, Lic. Rosa Damas Feria, Lic. Alba Peregrín Iglesias, Lic. Madelyn Díaz Izquierdo, Lic. Irma Mena Castillo, Lic. María Caridad Manso Hernández, Lic. Marlis Oliva Romero, TM. Regla Alonso Miranda, TM. Bárbara Hernández López, Lic. Alex E. San Pedro Fraga, Lic. Mayelín Vázquez Santiestebán y Dr. C. Diana Elena Prieto Acosta.

PRÓLOGO

La utilización de productos naturales elaborados a partir de plantas medicinales, derivados apícolas y otros ha tomado gran auge a nivel internacional debido a su demostrada inocuidad y eficacia. En Cuba esta práctica se ha generalizado con mayor pujanza a partir de los años 90 del pasado siglo respondiendo a las necesidades de la población en correspondencia con el cuadro de salud.

El lineamiento 132 de la Política Económica y Social del Partido y la Revolución orienta “asegurar el cumplimiento del plan de acciones para garantizar el desarrollo y consolidación de la medicina natural y tradicional”. En concordancia con esta necesidad, el Ministerio de Salud Pública (MINSAP) ha encaminado su trabajo al perfeccionamiento de la producción y el uso adecuado de estos medicamentos. Su producción se realiza en centros de producción local de medicamentos, conocidos como CPL, red que existe en todas las provincias del país. Por tanto, constituyen tareas principales:

- Definir la proyección de crecimiento en volumen y surtidos del cuadro básico de productos naturales que responda al cuadro de salud y a las demandas reales de la población.
- Dar continuidad al proceso de recapitalización tecnológica, certificación y compactación de los CPL, así como al aseguramiento de los insumos definidos para la elaboración de productos naturales (materias primas farmacéuticas, frascos, tapas, retapas, etiquetas y otros), priorizando donde corresponda la sustitución de importación a partir de la producción nacional y la recuperación.

El presente documento tiene como objetivo ofrecer a los CPL la documentación requerida para trabajar de forma efectiva y uniforme en aras de lograr su correcto funcionamiento, ofreciéndoles la posibilidad de elevar su nivel científico, técnico y económico, garantizando que nacionalmente se produzcan medicamentos de origen natural con eficacia, eficiencia y certificando su debida calidad e inocuidad. Se abarcan, además, los diferentes aspectos que coadyuvan a lograr este empeño, entre los cuales se destacan:

- Identificación de las principales direcciones de trabajo de las áreas técnico-productivas de los CPL.
- Establecimiento de las acciones para organizar, supervisar, analizar y mejorar la producción de medicamentos de origen natural.
- Orientación de las acciones del área económica de los CPL para lograr la eficiencia del proceso productivo, velando por el adecuado cumplimiento de las disposiciones que en el área económica está orientando el país.

Con la aplicación de este documento se logra:

- Rescatar la disciplina tecnológica en todas las áreas de los centros por medio de la exigencia del cumplimiento del presente manual.
- Cumplir con las especificaciones de calidad establecidas para cada producto y controlar su cumplimiento.
- Planificar y realizar los controles internos que se requieran e implementar planes de medidas de mejoras que contribuyan a eliminar las deficiencias detectadas.
- Realizar y cumplir programas de capacitación adecuados.
- Llevar los controles de todo el proceso productivo de forma tal que pueda dársele el debido seguimiento continuo a la producción realizada.

Para la elaboración del presente manual se han tenido en cuenta las disposiciones y regulaciones que le conciernen, emitidas tanto por el MINSAP como por otros organismos competentes.

Control, distribución y modificación

A partir de la publicación del manual, el Ministerio de Salud Pública, por conducto de la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas, en la figura del Departamento de Servicios Farmacéuticos, define su pauta de distribución. Las actualizaciones que se realicen, tanto de modificación como de adición de nuevos aspectos, deben estar debidamente aprobadas por las autoridades competentes, siguiendo las indicaciones que al respecto se emiten y propiciando con ello el enriquecimiento de su actual contenido.

Las direcciones provinciales de salud de conjunto con los directores de las empresas provinciales de farmacias son los responsables de la distribución, tenencia y control del presente manual en las instituciones de su territorio, lo que incluirá el proceso de implementación en cada unidad. Este proceso será de estricto cumplimiento contribuyendo al conocimiento y aplicación de las disposiciones descritas.

En cada provincia se designará, según los niveles de dirección, la persona responsable de velar por el seguimiento y control de lo dispuesto en el presente documento. Que este sirva como herramienta para el trabajo diario en cada uno de los CPL, lo que permitirá el apego por el cumplimiento de las buenas prácticas de producción y la obtención de productos con calidad para el consumo por el sistema nacional de salud y la población en general.

Dr. Emilio Delgado Iznaga

Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas

Ministerio de Salud Pública de Cuba

PREFACIO

Los centros de producción local de medicamentos (CPL) tienen como función principal la elaboración de preparados vegetales y medicamentos a partir de plantas medicinales y derivados apícolas, para el abastecimiento a los dispensarios, farmacias y unidades asistenciales, entre otras, ubicadas en los territorios que tienen asignados.

Sus producciones pueden ser entregadas:

- En frascos de 500 y 1000 mL, para ser utilizados en los dispensarios como materias primas intermedias (extractos fluidos, extractos acuosos, tinturas, droga seca molinada) para la elaboración de formas terminadas.
- Como productos terminados, en envases de 30, 60, 120 y 240 mL, 40 y 100 g que se dispensan directamente a la población a través de las unidades de farmacias.
- En ocasiones para proveer a otros territorios del país con productos naturales intermedios, previa definición por los niveles correspondientes.

Cada CPL debe trabajar sistemáticamente en elevar su nivel científico, técnico y económico con vistas a garantizar que, en todo el país, los medicamentos de origen natural sean elaborados con eficacia, eficiencia y certificando su debida calidad.

Con el objetivo de orientar debidamente el trabajo de los CPL del Ministerio de Salud Pública, se ha elaborado el presente manual de normas y procedimientos, documento orientado a los productos naturales. La información correspondiente a los químicos dispensariales, también producidos en estos centros, aunque en menor medida, será abordada en otro manual que a tales efectos se elaborará más adelante.

Aspectos organizativos

Para abarcar el contenido en todos los capítulos se intentó seguir el siguiente criterio:

- Índice
- Objetivos y alcance
- Responsabilidades
- Equipamientos, materiales y métodos
- Medidas de seguridad, peligrosidad

- Procedimiento
- Registros/modelajes
- Documentación

Mecanismo de elaboración

La elaboración del manual de normas y procedimientos de los CPL se realizó con la participación de especialistas de todo el territorio nacional pertenecientes a las direcciones provinciales de salud y empresas provinciales de farmacia.

Para ello se distribuyó entre varias provincias la elaboración de las propuestas de los acápite que era preciso desarrollar. De igual forma, los documentos resultantes de las proposiciones se circularon a los departamentos provinciales de medicamentos para su análisis y, con tales criterios, realizar en el original los ajustes pertinentes. Los comités de calidad de cada provincia implicada desarrollaron y analizaron todos los trabajos.

Así mismo, con el Departamento de Servicios Farmacéuticos (DSF) se constituyó un grupo central para la confección del manual. Este grupo está integrado por especialistas en la materia, no solo del MINSAP, sino también de otros organismos o instituciones como MINAG, IFAL, IPK y otros. Los coordinadores provinciales (responsables de los comités provinciales) forman parte del grupo central. Para cada acápite del manual se constituyeron subgrupos de oposición con la designación de un oponente principal, quienes tuvieron la tarea de analizar los criterios recibidos y proponer los cambios necesarios. Por último, en sesiones de trabajo del grupo central los oponentes de cada acápite presentaron sus trabajos para la aprobación del grupo.

Con los acápite así aprobados, el DSF trabajó en la integración del proyecto del manual de normas y procedimientos de los CPL (primera versión), el cual fue circulado en diciembre del 2011 a todos los departamentos provinciales de medicamentos.

Después de ajustes y adiciones a la primera versión se presentó la segunda versión en un Taller Nacional de Farmacia sometiéndolo a la consideración de los jefes de departamento, jefes de producción y jefes de calidad provinciales. Posteriormente, fue sometido a un proceso de circulación a todos los departamentos provinciales de medicamentos y a los organismos o instituciones vinculados con el tema (CECMED, MINAG, IFAL, MININT, MINFAR y otros). Tomando en consideración los criterios recibidos, se elaboró el documento final.

Dado el tiempo transcurrido desde que se terminó este documento, año 2014, a la fecha, la dirección del Departamento de Servicios Farmacéuticos decidió que era necesario actualizarlo, lo que se llevó a cabo con la participación de diferentes coautores, haciéndose énfasis en el capítulo 5. Aspectos económicos, debido a los cambios que se están efectuando en la esfera de la economía nacional. Para la realización de las modificaciones se contó con el apoyo del MINSAP y el Ministerio de Finanzas y Precios en el mes de marzo de 2018. En febrero del 2020, a partir de la revisión del documento durante el proceso editorial, se hicieron los ajustes pertinentes incluyendo las regulaciones actualizadas sobre el proceso productivo.

MSc. Daisy Cruz Arzola

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Aunque en algunos acápite se incluyen definiciones de términos importantes, en este epígrafe presentamos conceptos básicos de aplicación general.

Área limpia: Local o serie de locales con definido control ambiental de la contaminación por partículas, diseñado, construido y usado con el objetivo de reducir al mínimo la introducción, generación y retención de contaminantes.

Aseguramiento de la calidad (ISO 9000): Parte de la gestión de la calidad orientada a proporcionar la confianza en la que se cumplirán los requisitos de la calidad.

Buenas prácticas de producción: Conjunto de normas y actividades relacionadas entre sí destinadas a garantizar que los productos elaborados tengan y mantengan las características del diseño: identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requerida para su uso.

Calidad (ISO 9000): Conjunto de propiedades y características de un producto o servicio que le confieren la aptitud para satisfacer las necesidades explícitas o implícitas preestablecidas.

Código: Caracteres que identifican al PNO.

Costos de calidad: Aspectos económicos de la calidad que consideran los gastos invertidos en la obtención y aseguramiento de la calidad, así como las pérdidas originadas cuando no se obtiene esta. Se debe disponer del análisis de: relación costo-beneficio, costos de evaluación, costos de prevención, costos por fallas.

Dirección de la calidad: Aspecto de la función general de la dirección que determina y aplica la política de calidad.

Droga cruda: Producto natural cuyo valor no ha sido mejorado o perfeccionado químicamente o por algún otro tratamiento.

Droga vegetal: La planta o sus partes, después del proceso de la recolección, secado, estabilización y conservación.

Efectividad: Es lograr el resultado máximo en todo lo que se haga, con la mayor excelencia y calidad posible. Es una categoría socioeconómica que integra a la eficacia y la eficiencia.

Eficacia: Es cumplir metas y objetivos. Es un indicador que mide el grado de cumplimiento de esas metas y esos objetivos, pero hace hincapié en el aspecto cuantitativo, no en el cualitativo, no tiene en cuenta la calidad. Se prioriza el cumplimiento del plan técnico-económico en valores y no el cumplimiento del plan de producción en unidades físicas planificadas, aunque sí en volumen. Es la capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera.

Eficiencia: Es un indicador económico que expresa la relación entre los gastos que se realizan y los resultados que se obtienen donde se trabaja por reducir los gastos y los costos para incrementar los resultados, pero con calidad, con excelencia. Si se incurre en los mismos gastos se lucha porque los resultados sean superiores. Significa que el centro de producción debe ser rentable, obtener un margen de ganancia, pero tomando en consideración ¿qué se produce? y ¿cómo se produce? El plan se cumple tanto el plan de producción en unidades físicas como el plan técnico económico en valores. En otras palabras, es producir más y mejor con menos gastos, pero con menos gastos irracionales, sin despilfarro de recursos.

Envase primario: Elemento del sistema de envase que está en contacto directo con el medicamento.

Envase secundario: Elemento de sistema de envase que contiene el envase primario.

Estabilidad de los medicamentos: Propiedad de los medicamentos que determina la conservación de sus características físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas entre los límites especificados.

Excipientes: Se emplean con la finalidad de dotar a la forma farmacéutica con características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de los ingredientes activos y dar una forma o consistencia adecuada a una preparación farmacéutica.

Extracción: Operación galénica que consistente en separar de la droga los principios activos medicamentosos. Esta operación forma parte de un grupo importante de operaciones unitarias conocidas como operaciones difusionales o de transferencia de materia.

Extractos fluidos o tinturas: Son soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas preparadas con drogas vegetales que no requieren, en general, preservantes adicionales ya que el alcohol a determinadas concentraciones actúa como preservante, además de ser el disolvente o menstruo en la preparación.

Filtración: Proceso de separar líquidos de sólidos, con la finalidad de obtener líquidos ópticamente transparentes, y liberarlos de impurezas mecánicas indeseables. En farmacia, la filtración es una operación galénica que consiste en la separación de las partículas sólidas dispersas en un fluido (líquido o gas), mediante el paso de dicho fluido a través de materiales porosos (filtros).

Jarabes: Preparaciones farmacéuticas acuosas, límpidas, que contienen generalmente 85% de sacarosa en agua destilada.

Materia prima vegetal: La planta fresca, droga vegetal o preparado fitoterapéutico empleado en la fabricación del producto.

Materiales de acondicionamiento: Cualquier material empleado para envasar o colocar un producto, con exclusión de los materiales utilizados en su transpor-

te, como el material de embalaje externo. Incluye: material de envase primario y material de envase secundario (contiene material de envase impreso).

Mezclado: Proceso en el cual dos o más sustancias diferentes se homogenizan.

Es la distribución al azar de dos o más sustancias inicialmente separadas miscibles o no. Aleatorización de los componentes de la mezcla.

Molinado: (fragmentación) Operación farmacéutica de naturaleza mecánica que comprende la reducción del tamaño de partícula de uno o varios sólidos en fragmentos más pequeños, de dimensiones aleatorias o predeterminadas. Aumenta el grado de subdivisión y el área o superficie específica.

Objetivos de calidad (ISO 9000): Propósitos globales mensurables que surgen de la política de calidad. Si bien estos objetivos conciernen a toda, o gran parte de, la organización, están enfocados exclusivamente hacia aquellos aspectos que influyen en la calidad.

Plan anual de producción: Expresa los tipos y las cantidades de formulaciones dispensariales y de productos naturales que deben producirse en un año, para satisfacer las necesidades de la atención médica, teniendo en cuenta la situación de salud y el cuadro epidemiológico del territorio. Ambos tipos de formulaciones deberán estar declaradas en el cuadro básico dispensarial y en el Formulario nacional de fitofármacos y apifármacos.

Política de calidad (ISO 9000): Parte de la gestión de la calidad enfocada al establecimiento de los objetivos de calidad. Contiene el conjunto de directrices generales de una organización con respecto a la calidad.

Procedimiento normativo operacional (PNO): Protocolos escritos que describen el procedimiento de cómo deben realizarse determinados métodos analíticos, manejarse instrumentos o realizarse otras actividades del laboratorio, cuyo seguimiento puntual es de obligado cumplimiento.

Registro: Documento que presenta los resultados obtenidos o proporciona evidencias de las actividades desempeñadas.

Sistema de gestión de la calidad (ISO 9000): Conjunto de actividades relacionadas entre sí, ordenadamente, que permite establecer la metodología, las responsabilidades y los recursos necesarios para lograr los objetivos planificados siguiendo la política de calidad de la organización. Sistema de gestión para dirigir y controlar una organización con respecto a la calidad.

CONTENIDO

Capítulo 1. Aspectos generales del proceso productivo/ 1
Objetivo, alcance y responsabilidades/ 1
Elaboración del plan de producción/ 1
Desglose del plan de producción/ 3
Indicaciones generales sobre el proceso productivo/ 4
Aspectos organizativos/ 4
Perfeccionamiento previsto/ 5
Instalaciones / 6
Estructura organizativa y funciones / 7
Equipamiento básico requerido/ 8
Medidas de seguridad en las áreas productivas/ 9
Capacitación del personal/ 11
Bibliografía/ 11
Capítulo 2. Materias primas/ 13
Objetivo, alcance y responsabilidades/ 13
Equipamientos, materiales y métodos/ 13
Aspectos para la adquisición de materias primas/ 14
Recepción/ 17
Requerimientos generales para la recepción de materias primas/ 17
Reclamaciones / 19
Almacenamiento/ 19
Condiciones de almacenamiento de las materias primas/ 19
Clasificación de las materias primas según sus condiciones de almacenamiento/ 20
Agrupación de materias primas / 21
Tipos de cierres para envases/ 22
Rotación de los lotes/ 22
Registros/ 23
Bibliografía / 24
Capítulo 3. Tecnología/ 25
Objetivo, alcance y responsabilidades/ 25
Equipamientos, materiales y métodos/ 25
Materiales/ 25
Equipamiento e instrumental de producción / 27
Equipamiento de control de calidad/ 28
Materiales auxiliares/ 28
Medidas de seguridad e higiene/ 29
Procedimientos tecnológicos normalizados para el control de calidad/ 29
Operaciones críticas de los procesos tecnológicos fundamentales/ 29
Acondicionamiento del medicamento/ 38
Proceso tecnológico para la obtención de productos medicamentosos fitofármacos y apifármacos/ 40
Elaboración/ 40
Bibliografía/ 45

Capítulo 4. Control de la calidad/ 47
Objetivo, alcance y responsabilidades/ 47
Equipamientos, materiales y métodos/ 47
Medidas de seguridad/ 47
Procedimientos para el control de la calidad/ 47
Control de la droga cruda/ 47
Control de extractos fluidos y tinturas/ 50
Control de los procesos tecnológicos de extractos fluidos y tinturas / 50
Comprobaciones previas para la elaboración de los productos/ 51
Preparados farmacéuticos líquidos/ 51
Análisis indispensables en el control del proceso/ 52
Preparación de formas farmacéuticas líquidas de medicina natural tradicional/ 52
Preparación de formas farmacéuticas semisólidas/ 55
Otras materias primas / 57
Método de inspección/ 59
Condiciones mínimas requeridas en los laboratorios / 61
Áreas o locales del laboratorio e instalaciones/ 61
Equipos para la ejecución de técnicas/ 62
Otros requerimientos / 62
Principales funciones del área de control de la calidad/ 65
Análisis a realizar en los laboratorios/ 65
Indicaciones para un adecuado funcionamiento de los CPL/ 66
Bibliografía / 68
Capítulo 5. Aspectos económicos / 69
Objetivo, alcance y responsabilidades/ 69
Equipamientos y materiales/ 70
Precisiones de conceptos básicos/ 70
Plan técnico económico/ 70
Indicadores fundamentales/ 72
Procedimientos de contratación/ 73
Proceso de comercialización/ 74
Ficha de formación de precios/ 75
Clasificación de los gastos/ 77
Elementos y partidas empleados en la elaboración de la ficha de formación de precios/ 78
Bibliografía / 80
Capítulo 6. Control interno/ 81
Objetivo, alcance y responsabilidades/ 81
Equipamientos y materiales/ 81
Guía de controles a verificar/ 82
Bibliografía / 89

Aspectos generales del proceso productivo

Objetivo, alcance y responsabilidades

Objetivo y alcance: El presente capítulo tiene como objetivo que los CPL tengan la información básica sobre la elaboración de los planes de producción de medicamentos de productos naturales a nivel institucional, provincial y nacional, así como los aspectos organizativos y de recursos materiales que influyen en su buen desempeño. Su alcance no solo abarca a todos CPL del país, sino también a los distintos niveles del MINSAP que tienen entre sus funciones atender estos medicamentos y a otros Organismos de la Administración Central del Estado que a ello tributen.

Responsabilidades: Todo el personal a nivel de base, empresarial, provincial y nacional, que tiene dentro de sus funciones atender la producción de productos naturales.

Elaboración del plan de producción

El plan anual de producción expresa la diversidad de formulaciones contempladas en el formulario nacional de fitofármacos y apifármacos (garantizando los que están incluidos en el cuadro básico aprobado) y las cantidades que se deben producir en un año, para satisfacer las necesidades de la atención médica con productos naturales teniendo en cuenta la situación de salud y el cuadro epidemiológico del territorio.

Para la confección del plan anual provincial debe tenerse en cuenta:

- La política aprobada para el desarrollo y consolidación de la medicina natural y tradicional (MNT).
- La definición del cuadro básico de fitofármacos y apifármacos aprobado en los niveles correspondientes, tomando en consideración la morbilidad y consumo histórico del territorio.
- El comportamiento histórico de la producción y el consumo de los medicamentos producidos a nivel local y dispensarial.
- La situación del cuadro de salud de los territorios.
- Todos los factores de carácter internos o externos que influyan en el plan. Esto se realiza de forma colegiada con todos los implicados (Consejo de Administración Provincial, droguería, delegación de la agricultura, Dirección de Economía y Planificación, Empresa Provincial de Abastecimiento y Trans-

porte, Empresa de Suministros Médicos, Dirección Provincial de Finanzas y Precios, Departamentos y Secciones de la Dirección Provincial de Salud) con los que se conciliarán las demandas según corresponda.

El examen debe permitir que se definan los estimados de consumo, la demanda y la elaboración de un plan de producción anual, en volumen y surtidos, suficiente y estable para garantizar las necesidades por grupos farmacológicos aprobados por el MINSAP en todas las farmacias comunitarias, hospitalarias y demás instituciones asistenciales de esa localidad. En este análisis debe tomarse en consideración la capacidad tecnológica instalada y real disponible.

La solicitud de plan de cada empresa será enviada al especialista de producción de la dirección provincial de salud, el cual realizará el consolidado provincial del plan de producción y lo traerá a la consideración y análisis de la comisión provincial de medicina natural según el acuerdo No. 75 51/ 2014 del Consejo de Ministros (CM) como preámbulo a la discusión y la presentación a la Dirección de Medicamentos y Tecnologías Médicas del MINSAP. La comisión tendrá en cuenta las características de cada municipio, población tributaria y la capacidad de producción de cada unidad productora. Estará conformada por los siguientes compañeros:

- Subdirector a cargo de la asistencia médica.
- Jefe de departamento de medicamentos y tecnologías médicas.
- Jefe de departamento de atención médica
- Jefe de programa de MNT.
- Grupo Provincial de MNT.
- Jefe de sección de Servicios Farmacéuticos.
- Dirección técnica-comercial de la Empresa Provincial de Farmacia y Óptica.
- Especialista de producción de la Dirección Provincial de Salud.
- Especialista de producción de la Empresa de Farmacia.
- Representantes de la agricultura, la apicultura, la droguería, la empresa recuperadora de materias y otros.

Teniendo en cuenta los aspectos señalados se confecciona (en el primer trimestre del anterior al año objeto de planificación) el plan de producción provincial que debe contener lo siguiente:

- Los renglones que se van a elaborar teniendo en cuenta las unidades reales producidas con respecto al año anterior.
- La realización de un inventario de la disponibilidad de materia prima, calidad farmacéutica, masa vegetal y producciones intermedias.
- El cálculo del plan de producción para 15 meses de consumo (12 fiscales y 3 de cobertura).
- La solicitud de plantas medicinales para satisfacer el plan teniendo en cuenta las existencias de droga seca y extractos fluidos en las unidades productoras.

- La elaboración y empleo de medicamentos de origen natural que no requieran materias primas de importación.
- La demanda de frascos de los diferentes volúmenes y el inventario de los recibidos, de importación, para satisfacer la demanda de medicamentos de uso interno, y la necesidad de frascos recuperados para medicamentos de uso externo, provenientes de la empresa recuperadora de materia prima que cumplan con lo establecido en las especificaciones de calidad del prelavado, así como los comercializados por la industria nacional que cumplan con las especificaciones de calidad establecida.
- Las cantidades de miel, derivados apícolas, azúcar refino, alcohol natural, etiquetas y otros aseguramientos vitales para la producción, que garanticen el plan propuesto.
- Los contratos anuales para la masa vegetal se firmarán con la proforma establecida entre la empresa de Farmacia y Óptica y la entidad de la agricultura según corresponda. Estos acuerdos garantizarán la masa vegetal a entregar según la necesidad y la especie solicitada por cada municipio y unidad productora. Se anexará al contrato las necesidades de cada municipio y se firmará con los representantes en ese nivel.
- La contratación con las empresas de la localidad para adquirir las etiquetas, el azúcar refino, la miel, derivados apícolas, el alcohol natural y otros insumos necesarios para garantizar el cumplimiento de los planes.
- El desglose del plan por municipios y por meses, además de su control por el especialista de producción.
- La garantía de la disponibilidad de transportación para la distribución de las formulaciones intermedias y los productos terminados.

Desglose del plan de producción

Para confeccionar el plan de producción desglosado por CPL, debe tenerse en cuenta:

- Los renglones a producir, los cuales deben estar representados en el plan provincial, según la demanda por municipios en consideración a las posibilidades de los CPL, que permita la estabilidad y la presencia de ellos durante todo el año.
- El análisis de cada formulación, por surtido y volumen, incluida en el plan de producción provincial.
- La necesidad de las formulaciones que constituyen la materia prima intermedia (extractos fluidos, tinturas y bases para cremas) de cada farmacia con dispensarios por municipios.
- La capacidad tecnológica instalada y disponible.
- La demanda y la estabilidad productiva de las formulaciones establecidas.
- La disponibilidad de extractos fluidos y tinturas de años anteriores, lo cual permite la correcta planificación y la ubicación de la producción en la fecha

de mayor demanda, momento en que las condiciones productivas son más eficientes.

- El listado de especies vegetales disponibles para la producción según la época del año.
- La disponibilidad en peso seco de cada una de las especies vegetales por período (entrega de certificado de calidad por el MINAG).
- El inventario al cierre del año anterior de todos los renglones que tributan al cumplimiento del plan (materias primas farmacéuticas, alcohol natural, azúcar refino, miel, derivados apícolas, frascos, etiquetas y otros.)

Otros aspectos a garantizar para el control y seguimiento del plan son:

- Incrementar el número de surtidos que se producen en los CPL, realizando los balances oportunos que permitan contar con el 100 % de los productos terminados aprobados en el cuadro básico provincial en todas las farmacias y unidades asistenciales.
- Realizar la conciliación semanal con las droguerías para la distribución según la prioridad de las materias primas farmacéuticas.
- Mantener conciliaciones mensuales con el MINAG, para conocer en cada período el compromiso de disponibilidad y entrega, en las fechas determinadas, de la masa en kilogramos de cada especie con el fin de tener alternativas de variabilidad, así como la ubicación de la producción en los meses posteriores a la cosecha. Estas conciliaciones deben realizarse, además, con los suministradores del resto de los insumos requeridos.
- Incluir en el cuadro básico de los CPL medicamentos que tengan una garantía de vencimiento mayor a 6 meses por el gran volumen a producir.
- Exigir el cumplimiento de la calidad de todos los aseguramientos al MINAG, para garantizar una producción terminada idónea.
- Garantizar los controles de calidad físico-químico y microbiológico a las producciones terminadas.
- Asegurar las cantidades suficientes y la calidad del agua tratada que respalde el plan de producción.
- Realizar las reclamaciones comerciales en todos los casos donde existan incumplimientos de los parámetros establecidos.

Indicaciones generales sobre el proceso productivo

Aspectos organizativos

Las formas farmacéuticas empleadas para la elaboración de fitofármacos y apifármacos pueden ser basadas en el uso directo de la droga o en el uso de los extractos y tinturas. En la práctica, la mayoría de las formas terminadas de origen natural pueden ser preparadas a partir de extractos entre los que se encuentran:

- Formas farmacéuticas líquidas (gotas, tinturas, jarabes, melitos, elixir, inhalaciones, lociones y otros).
- Formas farmacéuticas sólidas (cápsulas duras y blandas, comprimidos, óvulos, supositorios, polvos, talcos).
- Formas farmacéuticas semisólidas (cremas, pomadas o ungüentos).

Según el modelo de fábrica para la preparación de extractos vegetales se sigue el diagrama mostrado en la fig. 1.1, que supone el procesamiento de una tonelada diaria de material vegetal.

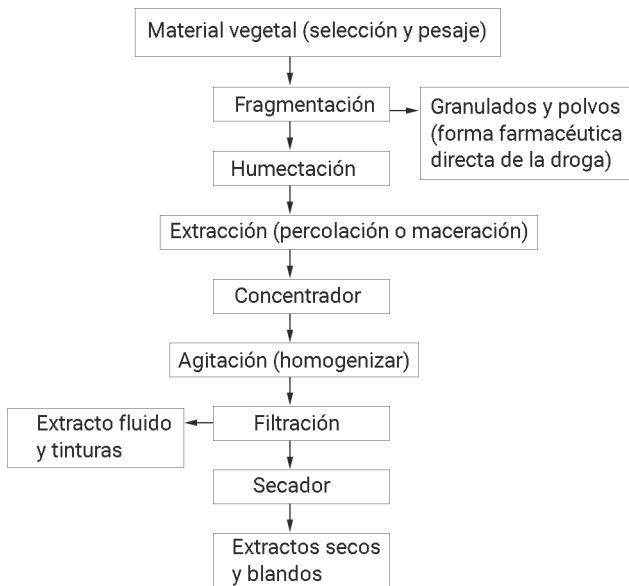


Fig. 1.1. Diagrama general que sigue el proceso para la obtención de extractos y tinturas con los cuales se desarrollan las diversas formas farmacéuticas de productos naturales.

Perfeccionamiento previsto

Los estudios correspondientes para la determinación de la instalación de los CPL territoriales y municipales, a partir fundamentalmente de los recursos disponibles en cada territorio, deben realizarse con el siguiente enfoque de trabajo.

Los CPL territoriales elaborarán:

- Las extracciones (extractos fluidos y tinturas) para utilizarlas como materias primas intermedias.
- Las producciones terminadas correspondientes al municipio en que se encuentra.

- Las pruebas de calidad, tanto a la masa vegetal, materias primas intermedias, producto terminado tanto de fitofármaco y apifármaco, como de la producción química dispensarial del territorio.

Las materias primas intermedias obtenidas se distribuirán a los CPL municipales correspondiente al territorio. Estos, a su vez, garantizarán:

- Las producciones a partir de las materias primas intermedias obtenidas en los CPL territoriales.
- El envío de muestras para el control de la calidad de la producción terminada a los CPL territoriales y estos lo enviarán al laboratorio control de la calidad provincial.

La calidad del producto final estará avalada por la calidad del proceso de extracción y los controles realizados en los CPL territoriales y en el Laboratorio de Control de la Calidad provincial.

Instalaciones

Un centro de producción de medicamentos de origen natural consta de tres áreas (A, B y C) para el procesamiento de las drogas vegetales con el objetivo de obtener un producto terminado (apifármacos o fitofármacos).

Área A: Es el área de recepción y procesamiento de las materias primas procedentes de las áreas de cultivo. Constituye la fase inicial del proceso de elaboración de apifármacos y fitofármacos. Está conformada por las secciones:

- Inspección, beneficio o lavado de las drogas vegetales.
- Secado.
- Fragmentación o molinado: Esta área debe contar con extractores y estar aislada del resto de los locales con el objetivo de evitar la contaminación cruzada.
- Almacén de materias primas de origen natural: Este espacio debe cumplir con las condiciones para controlar la temperatura y la humedad residual, así se evita las modificaciones en la composición química de las drogas vegetales que aguardan para continuar el proceso de elaboración de medicamentos. Según las normas establecidas, las materias primas deben permanecer separadas de la superficie del suelo no menos de 20 cm de altura y organizadas por lotes y fechas de vencimiento.

Área B: Constituye el área de preparación tecnológica de los productos intermedios y terminados, debiendo garantizarse que posea la condición de área limpia. Esta área se subdivide en B1 y B2. El proceso de extracción en el cual se pueden elaborar las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas se realiza en el área B1, mientras que en el área B2, de manera independiente, se elaboran las formas farmacéuticas sólidas a partir de extractos y así se evita la contaminación cruzada.

Área C: Representa el área de procesamiento final de los fito y apifármacos.

Se divide en tres secciones:

- Sección de llenado y envasado.
- Sección de análisis y control de la calidad de los productos terminados.
- Sección de almacenamiento: Debe cumplir con las normas establecidas, estar organizado por lotes y fechas de vencimiento y ubicados a no menos de 20 cm de altura del suelo.

Estructura organizativa y funciones

Para garantizar el adecuado funcionamiento de los CPL debe disponerse de una estructura que abarque las diferentes actividades a desarrollar (Fig. 1.2). En los CPL pequeños pudieran, estructuralmente, estar unificadas algunas de estas actividades.

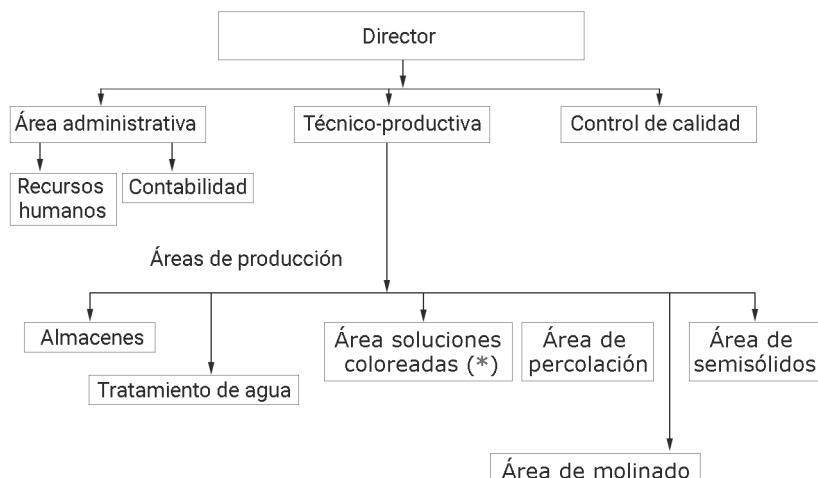


Fig. 1.2. Estructura organizativa y funcional de los CPL. (*) Esta área no se contempla en el presente manual.

Cada área cuenta con sus funciones específicas en correspondencia con el trabajo que realizan:

- Recursos humanos trabaja en función de:
 - Garantizar la capacitación de personal determinando, junto a la dirección técnica del centro, la necesidad de aprendizaje.
 - Organizar todo lo relacionado con la higiene y seguridad de trabajo, el control sistemático del personal, su asistencia y desempeño, así como el cumplimiento de las funciones de trabajos.
- Contabilidad: Lleva a cabo toda la contabilidad primaria, el control de los activos fijos tangibles (AFT) y los inventarios.

- El área técnico productiva trabaja en función de:
 - Garantizar la adecuada planificación de la producción.
 - Controlar el proceso productivo, llevando la documentación que permita el control de la actividad.
 - Velar por la correcta rotación de las materias primas y productos terminados.
 - Capacitar el personal de acuerdo a sus funciones de trabajo.
 - Controlar las materias primas.
 - Garantizar toda la documentación técnica en las áreas de producción.
- El área control de la calidad tiene como tareas:
 - Verificar todos los procesos productivos.
 - Participar en el control de las distintas etapas de producción desde el pesaje de las materias primas, la preparación, el envase y el embalado hasta el traslado de los productos terminados.
 - Establecer, junto a la dirección técnica, los procedimientos normativos y verificar su cumplimiento.
 - Realizar los análisis que garanticen la calidad de las materias primas, los productos intermedios y los productos terminados.
 - Realizar estudios de estabilidad.
 - Realizar inspecciones en las áreas de almacén y producción con el objetivo de garantizar el cumplimiento de las normas de almacenamiento, de limpiezas y producción.
 - Llevar a cabo controles de posventa.

Equipamiento básico requerido

Para la fabricación se necesitan los siguientes equipos:

- Balanzas (analíticas y técnicas).
- Básculas.
- Molino de martillo o cuchillas: Debe estar limpio de materias extrañas y libre de humedad. Es recomendable que, luego del fregado con detergente y agua desionizada, se emplee acetona para garantizar su desecación y evitar contaminaciones cruzadas.
- Filtro de acero inoxidable.
- Bomba de circulación de acero inoxidable.
- Depósito de acero inoxidable para el almacenamiento de los extractos.
- Concentrador de acero inoxidable con doble camiseta, guarnecido con agitador de ancla y servicio de vacío.
- Colectores de acero inoxidable.
- Tanque de preparación de acero inoxidable con doble camiseta y agitador de hélices.
- Recipiente de acero inoxidable con doble camiseta y agitador de hélices disponible para 90° y 45° de inclinación para la preparación de semisólidos.
- Molino coloidal de acero inoxidable para la homogenización de semisólido.

- Mezclador de semisólidos.
- Agitador de hélice.
- Máquina llenadora semiautomática para líquidos.
- Máquina llenadora semiautomática para sólidos.
- Percoladores de acero inoxidable, cobre, plástico atóxico o de vidrio.
- Hornos para el secado de drogas con aire recirculado.
- Desionizadores de agua por columna intercambiadora de iones.
- Destiladores de agua (debe emplear agua desionizada con el objetivo de garantizar la eficiencia del equipo).
- Planta de tratamiento de agua con doble osmosis inversa.
- Encapsuladoras manuales o semiautomáticas.
- Batidora/licuadora semiindustrial o industrial.
- Máquina etiqueteadora.

Para el servicio se necesita:

- Caldera para el servicio de vapor de agua.
- Instalación de agua enfriada.

Para el control de la calidad se requieren los siguientes instrumentos:

- Balanzas (analíticas y técnicas).
- Medidor de pH.
- Conductímetro: Se utiliza para evaluar la calidad del agua.
- Refractómetro Abbe digital o no.
- Placas para realizar cromatografía de placa delgada.
- Lámpara ultravioleta de 254 nm.
- Cámara para corridas de cromatografía por placas delgadas.
- Espectro fotocolorímetro.
- Espectrofotómetros uv.
- Equipo de baño maría termostatado.
- Manta de calentamiento.
- Roto evaporador.
- Plancha de calentamiento con agitador magnético.
- Agitador eléctrico.
- Horno de mufla.
- Microscopio óptico.
- Horno con aire recirculado para laboratorio.
- Centrifugas modelo para laboratorio.
- Estufas (0 a 270 °C).

Medidas de seguridad en las áreas productivas

En el área de pesaje se deben tener en cuenta las siguientes medidas:

- Disponer de un ambiente que no presente corrientes de aire, cambios bruscos de temperatura y que esté libre de polvo.

- Evitar que en la vecindad se encuentren instalados equipos que produzcan campos magnéticos elevados o vibraciones como centrífugas, motores eléctricos, compresores y generadores.
- Evitar que se encuentre bajo la influencia directa de los sistemas de aire acondicionado, las corrientes de aire y de la luz solar.
- Disponer de una toma eléctrica en buen estado, dotada con polo a tierra provista de interruptores, que cumpla con la normatividad eléctrica vigente en el país o el laboratorio.
- Disponer de un mesón perfectamente nivelado, es ideal una plataforma de alta inercia, aislada de las estructuras ubicadas en la vecindad, para reducir el efecto de las vibraciones que emiten equipos como las centrífugas y los refrigeradores. La plataforma debe tener un área suficiente para instalar la balanza y el equipo auxiliar con el que se interactúa en los procesos de pesaje. De igual manera, se debe prever el espacio requerido por los cables de interconexión, corriente eléctrica, conexión al sistema de información, a la impresora, etc.

El área de molinado (trituración o fragmentación) comprende las mismas medidas que se explicaron en las instalaciones de los CPL. (Véase el área A).

Para el área de elaboración se debe tener en cuenta:

- Estar aisladas las preparaciones líquidas y semisólidas de las preparaciones sólidas para evitar la contaminación cruzada.
- Tener una clasificación de área limpia en la que no existan cambios bruscos de temperatura y se cuente con extractores y equipos de ventilación adecuados.
- Disponer de una toma eléctrica en buen estado, dotada con polo a tierra provista de interruptores protegidos con tapas de gomas y que cumpla con la normatividad eléctrica vigente en el país o el laboratorio.
- Contar con el equipamiento de extinción de incendio necesario (sustancias inflamables).
- Estar recubiertas las lámparas por vidrios protectores.
- Constituir el 50 % del área de todo el laboratorio, estar diseñada para permitir el flujo operatorio de producción y contar con el equipamiento y los medios de protección necesarios.
- Declarar el acceso a esta área a personal limitado y calificado.

En el caso del área de almacén es preciso recurrir a las explicaciones de las áreas A y C. Además, se debe tener en cuenta las normas de seguridad en las áreas de producción con vista a prevenir incendios.

En el caso del área encargada al tratamiento del agua se prefiere que esté fuera de las áreas de la planta o en la parte superior. Debe comprobarse la calidad del agua desionizada mediante un conductímetro.

Capacitación del personal

Los objetivos de la capacitación son:

- Garantizar que el personal que se incorpore a trabajar reúna los requisitos que establece el calificador del cargo.
- Elaborar el diagnóstico de necesidades de capacitación (DNC) de cada trabajador y el plan individual de capacitación incluyendo todas las categorías ocupacionales (Resolución No. 29/06 artículo 14).
- Incluir en el plan anual de capacitación y desarrollo de recursos humanos del centro los planes individuales de los trabajadores.

En el desarrollo de este proceso debe tenerse en cuenta que:

- Cuando se incorpora un trabajador, se le recoge los documentos que testifican que reúne las condiciones para ocupar el cargo, si es técnico común (Resolución No. 77/09) o técnico propio (Resolución No. 89/09).
- Este personal se somete a un período de prueba de 90 días, después del cual se le realizan evaluaciones que pueden ser orales, escritas y prácticas, de las que debe quedar constancia. Para cumplir este aspecto es necesaria la asesoría por un trabajador de mayor experiencia y calificación, quien, una vez concluido el tiempo a prueba, da por satisfactorio o insatisfactorio el trabajo realizado. A partir de este punto, es el jefe inmediato de cada área quien elabora el DNC (diagnóstico de capacidades de capacitación) y el plan individual (Resolución No. 29/06 artículo 15).

El DNC y plan individual de capacitación forman parte del plan anual de capacitación y desarrollo de recursos humanos de la entidad. El último se evalúa trimestralmente y se recoge por escrito su cumplimiento, reflejando las acciones de capacitación y trabajadores capacitados, así como el plan y real (Resolución no. 29/06 artículo 24), analizado en los consejos de dirección.

En las visitas a los centros se verifica que:

- El plan anual de capacitación esté confeccionado.
- Exista correspondencia entre el plan individual de capacitación de los trabajadores, el DNC y la integración al plan anual de capacitación y desarrollo.
- El plan abarque a todas las áreas y categorías ocupacionales.
- Se cumpla el plan de capacitación y desarrollo, en el que debe aparecer reflejado, como mínimo, lo siguiente:
 - Acciones de capacitación (plan y real).
 - Trabajadores capacitados (plan y real).
 - Evidencias de las evaluaciones realizadas.

Bibliografía

Comité Nacional de Normalización (1986). NC 96-50. *Sistema de protección contra incendios. Instalaciones eléctricas. Requisitos generales de seguridad.*

MINAGRI. Dirección Nacional de Cultivos Varios (junio 2009). *Carta circular Aspectos a tener en cuenta en la planificación de las entregas de plantas medicinales.* MINAGRI: La Habana

MINSAP, Dirección Nacional de Farmacias y Ópticas (2008). *Guía general para la validación categorización de los CPL.* MINSAP: La Habana.

MINSAP Dirección Nacional de Farmacias y Ópticas (2008). *Guía general para la validación categorización de los laboratorios de control de la calidad.* MINSAP: La Habana.

MINSAP Resolución No. 29/06 (2009). *Diagnóstico de capacidades de capacitación de cada trabajador artículos 14 y 15.* MINSAP: La Habana.

MINSAP. Resoluciones No. 77/09 y No. 89/09 (2009). *Sobre verificación de que el trabajador reúne los requisitos para el cargo.* MINSAP: La Habana.

MINSAP, Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (2010). *Formulario nacional de fitofármacos y apifármacos.* La Habana: Editorial Ciencias Médicas.

MINSAP, Dirección Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica. (2015). *Circular TF-3, Premisas para la planificación del plan de producción de medicamentos de productos naturales.* MINSAP: La Habana.

MINSAP (2018). *Resolución No. 536. Cuadro básico anual de medicamentos de productos naturales.* MINSAP: La Habana.

Materias primas

Objetivo, alcance y responsabilidades

Objetivo y alcance: Este capítulo tiene como objetivo establecer las indicaciones y procedimientos que permitan perfeccionar los procesos de adquisición, recepción y almacenamiento de materias primas en los CPL. Se establece para su aplicación en el proceso de adquisición de materias primas mediante los contratos con los suministradores. Permite, además, que se identifiquen todos los requisitos necesarios durante el proceso de recepción de materias primas por parte de los CPL, así como que, en el proceso de almacenamiento de las materias primas, dispongan de las instrucciones, indicadores y parámetros específicos que garanticen su correcto acondicionamiento.

Responsabilidades: El personal comercial y técnico productivo de los CPL es el responsable de aplicar las disposiciones establecidas en el proceso de adquisición. El responsable del cumplimiento de lo establecido en el proceso de recepción es el jefe de almacén. El personal de almacén es el responsable de aplicar las disposiciones establecidas en el proceso de almacenamiento. Por último, los administradores de los CPL son los responsables del cumplimiento de este documento por parte del personal asignado.

Equipamientos, materiales y métodos

En los almacenes se necesitan condiciones como:

- Estantería.
- Pallets.
- Recipientes de almacenamiento.
- Locales con condiciones estructurales físicas y de climatización acorde a los requerimientos de las materias primas que serán almacenadas en ellos.

En el laboratorio son necesarios diferente equipamiento y cristalería como:

- Destilador de agua.
- Balanza analítica.
- Balanza técnica.
- Refrigeración
- Plancha eléctrica.
- Estufa.

- Baño termostatado.
- Pehachímetro - conductímetro.
- Refractómetro.
- Termómetro.
- Espectrofotómetro.
- Alcoholímetro.
- Picnómetros.
- *Beakers*.
- Probetas.
- Cápsulas de porcelana.
- Pipetas.
- Otros.

Otros de los materiales requeridos son:

- Registros, modelajes.
- Materiales de oficina que permitan documentar todos los aspectos establecidos para los tres procesos (papel, fichas de control, bolígrafo).
- Utensilios de limpieza.

En cada uno de estos locales se hace necesario las siguientes medidas de seguridad:

- Usar la bata sanitaria.
- Establecer e identificar área contra incendios.
- No comer, fumar, beber, ni guardar alimentos.
- Garantizar la higiene del local.

Aspectos para la adquisición de materias primas

En los contratos que se realicen con los suministradores se debe considerar:

1. Las cantidades: Las cantidades de materias primas serán planificadas y solicitadas a los suministradores de forma tal que se garantice la producción de las formulaciones establecidas en el cuadro básico y las que conforman el plan de producción de fitofármacos de los CPL. Estas cantidades estarán en correspondencia con el objeto del contrato. Los plazos de entrega establecidos dependerán del plan real para el período enmarcado y se definirán a solicitud del comprador en directo acuerdo con la disponibilidad del suministrador.

Para la planificación y solicitud de las cantidades de materias primas se tendrán en cuenta una serie de factores que condicionan estas cantidades:

- a. La capacidad de almacenamiento de los CPL.
- b. Las cantidades de materias primas establecidas en las formulaciones de cada producto planificado según los documentos regulatorios.

c. Las partes de la planta medicinal a utilizar y la forma en que los suministradores la comercializan.

d. Las posibles mermas en el proceso de producción.

e. Los vencimientos de las materias primas.

Debe establecerse un sistema de conciliaciones periódicas con los suministradores para garantizar el cumplimiento del contrato.

2. Fechas de entrega: Deben ser precisas y detalladas. Obligatoriamente, los contratos con los suministradores incluirán el horario de entrega que coincidirá con el horario laborable de la entidad. El incumplimiento de la entrega pactada conllevará a penalidades en el porcentaje del pago por mora, estadía o sobrestadía.
3. Parámetros de calidad: Los suministradores garantizarán que las materias primas adquiridas por los CPL cumplan con los parámetros de calidad normados para su comercialización. Todos estos requisitos deben aparecer plasmados en el certificado de calidad emitido por el suministrador, en el momento de entregar la materia prima a los CPL. Igualmente, los suministradores garantizarán que las materias primas adquiridas estén correctamente envasadas, embaladas, rotuladas y que sean transportadas en condiciones que garanticen la calidad del producto entregado.
4. Certificados de calidad según tipos de materias primas: Es la información que deben tener los certificados de calidad emitidos por el suministrador según el tipo de materia prima, teniendo en cuenta las normas especificadas en cada caso. Previamente, serán pactados los parámetros de carácter obligatorio, y por tanto cada suministrador se hace responsable:

a. Plantas medicinales:

- Identificación taxonómica de la especie y nombre del especialista que lo realiza.
- Características macromorfológicas.
- Características micromorfológicas.
- Fecha de recolección.
- Método de secado empleado.
- Fecha de inicio de secado.
- Fecha de terminación de secado.
- Porcentaje de las materias orgánicas extrañas.
- Porcentaje de las materias inorgánicas extrañas.
- Porcentaje de los tallos.
- Porcentaje de las hojas ennegrecidas.
- Porcentaje de las flores oscurecidas.
- Porcentaje del contenido de aceites esenciales.
- Porcentaje del contenido de humedad.
- Análisis microbiológico.
- Porcentaje de los principios activos.

- Porcentaje de las cenizas totales.
- Porcentaje de las partes propias de la planta.
- Porcentaje de las cenizas solubles en agua.
- Porcentaje de las cenizas insolubles en ácido clorhídrico.
- Porcentaje de determinación de las sustancias solubles.
- Ausencia de infestación por plagas de almacén.
- Correspondencia entre la parte útil de la planta con la comercializada.

b. Agua destilada:

- Características organolépticas.
- Análisis microbiológicos.
- pH.
- Acidez/ alcalinidad.
- Conductividad.
- Determinación de cloruros, sulfatos y contenido de otros iones.
- Sustancias oxidables.

c. Azúcar (refino, calidad A):

- Características organolépticas.
- Humedad residual.
- Acidez.
- Solubilidad.
- Sustancias insolubles en agua.

d. Alcohol (NC 792:2010):

- Características organolépticas.
- Grado alcohólico con corrección de temperatura.
- Ensayos físico-químicos:
 - Prueba del olor extraño.
 - Acidez/ alcalinidad.
 - Sustancias reductoras.

e. Miel de abejas (NRAG 18: 2007):

- Características organolépticas.
- Grado de acidez.
- pH.
- Sólidos insolubles.
- Porcentaje de humedad.
- Determinación del hidroximetil furfural (HMF).
- Densidad o gravedad específica.

f. Propóleos:

- Características organolépticas.
- Contenido de cera.
- Materias insolubles.
- Determinación componentes fenólicos.
- Índice de oxidación.

- g. De origen químico: Las que especifique el productor, siguiendo el protocolo establecido antes de ser liberada para su uso.
- El laboratorio de control de la calidad es responsable de realizar los parámetros esenciales utilizando la misma técnica de análisis que emplea el proveedor de acuerdo con las monografías oficiales.
5. Envases a utilizar: El suministrador debe utilizar los envases apropiados para cada tipo de materia prima. Estos deben brindarle total inocuidad al producto, lo que significa garantía de conservación y estabilidad en el tiempo. En caso de existir un envase secundario, este debe ofrecerle al producto la protección adecuada contra las influencias externas. Cada materia prima se vale de diferentes envases para su comercialización:
- a. Plantas medicinales: Cajas de plástico ventiladas y con tapas, sacos, bolsas u otros recipientes limpios y secos, de conformidad con los procedimientos normados para cada producto. Los materiales del envasado deben brindar obligatoriamente una adecuada ventilación al producto y ser no contaminantes.
 - b. Agua destilada: Tanques estériles de plástico, vidrio o acero inoxidable.
 - c. Azúcar: Sacos de poliestireno.
 - d. Alcohol: Tanques metálicos y tanques plásticos.
 - e. Miel de abeja: Tanques de acero inoxidable laqueados en su interior.
 - f. Propóleos: Sacos de yute o poliestireno.
 - g. De origen químico: Las que especifique el productor.
6. Condiciones mínimas de la transportación para garantizar la calidad: La transportación de productos intermedios, productos finales y materias primas, así como los aseguramientos que intervienen en el proceso de producción deben realizarse en medios especiales destinados a esta actividad. El momento de la transportación debe ser propicio, con condiciones ambientales favorables y la carga debe estar protegida para evitar la exposición a situaciones drásticas como la lluvia o el sol.
- Los medios utilizados para el transporte de cantidades a granel de materias vegetales hacia el centro de producción, deben limpiarse adecuadamente, procedimiento que se hará siempre entre la descarga y una nueva carga.

Recepción

Requerimientos generales para la recepción de materias primas

La recepción es el procedimiento que garantiza que las materias primas recibidas de los suministradores satisfagan los requisitos cualitativos y cuantitativos necesarios para su almacenamiento y posterior utilización. Este proceso ha de ser ejecutado necesariamente en el área de almacén.

Para su ejecución es necesaria la existencia de un área delimitada. Si no existiera la posibilidad de que esta fuera independiente, se debe garantizar,

como mínimo, la separación de los productos a recepcionar del resto de los renglones en existencia. La recepción debe ser realizada o supervisada por personal capacitado y adiestrado en los procedimientos de almacenamiento. La recepción debe garantizar la revisión de la cantidad y calidad exacta de los productos recibidos ya que constituye el paso primario para la conformación de los inventarios.

La recepción preliminar se realiza en el momento de recibir los productos de los suministradores, en presencia del transportista o la persona que realiza la entrega. En este proceso se verificarán:

- La identificación y la documentación recibida del suministrador.
- La correspondencia entre la cantidad de bultos o paquetes recibidos y la reflejada en la factura, conduce o nota de envío, proveniente del suministrador.
- La integridad física del envío. Se debe comprobar que los bultos o paquetes que se reciben estén en buen estado, correctamente sellados y no presenten señales de haber sido abiertos o dañados.

En caso de detectarse alguna anomalía o deficiencia durante esta etapa, es necesario dejar constancia escrita por parte de ambas partes (CPL y portador). Si existieran irregularidades de índole mayor, los CPL no están obligados a admitir los productos enviados, dejando constancia de su inconformidad al distribuidor.

Una vez realizadas todas las comprobaciones necesarias se firmarán los documentos presentados por el portador culminando con ello esta etapa de la recepción.

En la etapa de recepción detallada, las materias primas son estibadas con una sistematicidad que cumpla con el orden: "lo primero que entra es lo primero que sale". Esta disposición tiene como objetivo evitar vencimientos. El proceso debe realizarse cuidadosamente con el fin de ahorrar tiempo y prevenir daños físicos de forma tal que:

- No se pierda la identidad del producto,
- No se contaminen, ni sean contaminados por otros
- No ocurran derramamientos, roturas, malversación y robos.

Esta etapa requiere, siempre que sea preciso, de condiciones de temperatura y humedad apropiadas.

Los certificados de calidad de las materias primas los entrega el suministrador conjuntamente con las facturas emitidas, en las que no pueden faltar los parámetros establecidos o contractados, de los cuales se hace responsable. De igual modo, el responsable designado para la recepción del pedido debe controlar que las materias primas suministradas estén correctamente envasadas y embaladas, según los criterios previamente establecidos en los contratos con el suministrador.

Los envases que se encuentran rotos o dañados se retiran y separan de las existencias que se están utilizando según los procedimientos establecidos.

Reclamaciones

Es el procedimiento mediante el cual los CPL formalizan su inconformidad con los suministradores por no ajustarse lo recibido a lo convenido o a lo reflejado en la factura, ya sea por diferencias desde el punto de vista cuantitativo o cualitativo. Este proceso se hace teniendo en cuenta los acuerdos previos establecidos con los suministradores durante el proceso de adquisición. Proceden cuando existe un incumplimiento contractual, es decir, una violación de una de las cláusulas pactadas entre las partes. Pueden ser resueltas de buena fe o de lo contrario se hace necesario acudir al órgano de arbitraje.

Los términos bajo los cuales se efectúa la reclamación son periodicidad, responsables y refacturación. La reclamación se realizará mediante la emisión del modelo Informe de reclamación, reflejado en el procedimiento de reclamaciones, siguiendo sus instrucciones.

Las reclamaciones deben ser realizadas y firmadas por el administrador de la entidad.

Almacenamiento

Las áreas de almacenamiento deberán tener algunas condiciones específicas:

- Estarán organizadas e identificadas, prestando atención a su limpieza y mantenimiento. En caso de derrame accidental se limpiará de inmediato usando métodos que minimicen el riesgo de contaminación microbiológica o cruzada de otros materiales o plantas. Este suceso debe ser reportado.
- Poseerán la capacidad suficiente para almacenar ordenadamente los productos de diversas categorías, ya sean en cuarentena (en ensayo, devueltos o retirados), aprobados o rechazados.
- La seguridad del local será garantizada a través del control del acceso restringido solo al personal autorizado, lo cual estará declarado y visible en la puerta de entrada al almacén.
- Las áreas se mantendrán iluminadas y dentro de los límites de temperatura y humedad relativa establecidos.
- Existirá un área para el muestreo de las materias primas. Si este es ejecutado en el propio almacén se hará de forma tal que prevenga la contaminación microbiológica cruzada.

Condiciones de almacenamiento de las materias primas

Las materias primas que ingresen a la unidad serán sometidas a cuarentena, hasta que sean liberadas para su uso o distribución, posteriormente serán

almacenadas atendiendo a su clasificación. Su acondicionamiento responderá a las condiciones de almacenamiento resultantes del diseño tecnológico del producto, así como de las especificaciones y recomendaciones de los laboratorios productores y distribuidores.

Todos los recipientes que contengan materias primas se almacenarán de modo tal, que se prevenga cualquier posibilidad de contaminación, confusión o deterioro y en condiciones de temperatura y humedad adecuadas. Así mismo se inspeccionarán de forma regular para verificar que se encuentren debidamente cerrados, identificados y en buen estado de limpieza.

Las drogas vegetales, así como el resto de los productos se colocarán en pallets que se encuentren identificados, en buen estado y construidos de un material de fácil limpieza.

Los pallets, estantes o anaqueles se encontrará separados entre sí por una distancia prudencial entre ellos, así como a no menos de 60 cm de las paredes, 15 cm del piso y aproximadamente 1 m del techo, lo cual permite y facilita su limpieza, inspección y manipulación.

Los productos líquidos serán ubicados verticalmente con la tapa en la parte superior para disminuir los riesgos de derrame y de contaminación.

Los alrededores de los locales estarán libres de medios insalubres, olores desagradables, contaminantes aéreos, terrestres, acuosos, basura u otros. Deben tener un buen sistema de drenado y sin peligro de formación de acumulaciones. La seguridad del local será garantizada a través del control del acceso restringido solo al personal autorizado, lo cual estará declarado y visible en la puerta de entrada al almacén.

Se verificarán diariamente las condiciones de almacenamiento, temperatura y humedad, manteniendo un registro del resultado.

Toda materia prima que resulte obsoleta o caduca deberá identificarse como tal, registrando su condición en la documentación al efecto. Estas estarán almacenadas en un área separada del resto y el acceso a ellas estará restringido y debidamente señalizado, en espera que se reciba la decisión sobre su destino final.

Clasificación de las materias primas según sus condiciones de almacenamiento

Están establecidas las normas de los requisitos técnicos de local, ventilación, temperatura, humedad relativa, iluminación y otros, aplicables al almacenamiento de las diferentes materias primas empleadas en los CPL y manipuladas en los almacenes, abarcando los productos contemplados en el plan dispensarial. Estas normas se actualizarán periódicamente por las autoridades competentes, específicamente los laboratorios productores.

Agrupación de materias primas

Para facilitar el funcionamiento de las normas técnicas, las materias primas se han codificado siguiendo un sistema convencional que las clasifican en grupos y subgrupos, estableciendo las condiciones de almacenamiento de cada una de ellas de acuerdo a sus características específicas. Los distintos tipos de cierres correspondientes a los envases se han establecido según la U.S.P. XVIII.

Los grupos se almacenan de la siguiente manera:

- Almacénense en lugar seco, temperatura controlada entre 15 y 30 °C. Humedad relativa entre 67-88 %.
- Almacénese en lugar frío, temperatura controlada entre 8 y 15 °C. Ambiente seco.
- Almacénese en cámara refrigerada, temperatura controlada entre 2 y 8 °C. Ambiente seco.
- Almacénese en lugar seco y ventilado, temperatura ambiente, protegido del sol.

Los subgrupos se almacenan de la siguiente manera:

- Es: Materias primas estériles:
 - Perfectamente cerradas.
- C: Cáusticos:
 - Correctamente ventilados.
 - Fuera del tránsito normal.
 - Etiquetas visibles indicando peligro en el envase y empaque.
- E: Explosivos:
 - De acuerdo a las normas establecidas por el Departamento de Prevención y Seguridad contra Incendios (NC 96-24 y NC 96-25).
 - Bajo llave.
 - Alejados de toda fuente de calor, llama, chispa, sol, etc.
 - Con etiquetas visibles señalando peligro en el envase y empaque.
 - Extremar precauciones.
- F: Fotosensibles:
 - En lugar oscuro.
 - Envases a prueba de luz; vidrio ámbar o forros de papel negro.
 - Si se trata de grandes envases, protegerlos de la luz.
- Fl: Inflamables:
 - De acuerdo a las normas establecidas por el Departamento de Prevención y Seguridad contra Incendios, NCh 1411/IV. Of1978, Prevención de riesgos.
 - Fuera del tránsito normal y correctamente ventilado.
 - Alejados de toda fuente de calor.
 - Etiquetas visibles indicando peligro en el envase y empaque.

- Et: Estupefacientes:
 - Bajo control según instructivas establecidas por el MINSAP.
- T: Tóxicos:
 - Fuera del alcance normal de personas y animales.
 - Etiquetas visibles indicando peligro en envase y empaque.
 - Deben ser guardados bajo llave y separados de otros medicamentos.
 - Deben tomarse precauciones por su alta potencia y separarlos de otros medicamentos.
- H: Higroscópicos:
 - Condiciones de almacenamiento establecidas para el grupo 1.
 - Estricto control de humedad relativa no mayor de 60 %.

Cuando se reciban en envases que no se ajusten a los requisitos establecidos para cierres herméticos o perfectamente cerrados, se tomarán las precauciones necesarias para evitar que se humedezca su contenido.

Tipos de cierres para envases

Para los cierres de los envases se utiliza la siguiente terminología:

- BC (bien cerrado): Protege el contenido de sólidos extraños y pérdida de la droga en las condiciones usuales o acostumbradas de manejo, transporte, conservación y venta.
- PC (perfectamente cerrado): Protege el contenido de contaminación con sólidos, vapores o líquidos extraños; de pérdida de la droga y de eflorescencia, delicuescencia o evaporación en las condiciones usuales o acostumbradas de manejo, transporte, conservación o venta. Deberá poderse cerrar de nuevo perfectamente. Cuando se especifica recipiente perfectamente cerrado puede sustituirse por recipiente hermético para una sola dosis de una droga.
- HC (herméticamente cerrado): Es impenetrable para el aire o cualquier otro gas en las condiciones usuales o acostumbradas de manejo, transporte, conservación o venta.

Rotación de los lotes

Al colocar o trasladar la mercancía en el almacén, siempre se tendrá en cuenta la fecha de vencimiento y el lote que corresponde al producto; de forma tal que, al realizar los despachos se asegure que siempre se trasladen o se utilicen los productos más próximos a vencer.

Cuando se recepcionan productos con fechas de vencimiento más próximas que los que hay en existencia, se les dará preferencia en la rotación, aunque se trate de un lote más reciente. En caso de que las fechas sean iguales se le dará prioridad al lote más antiguo (número de lote menor). En los casos en que se reciban lotes más antiguos que los que se encuentran en el almacén, se procederá a ubicarlos rápidamente en la posición que les corresponde para su

despacho. Siempre que existan varios lotes de un mismo producto, se utilizará primero el lote con fecha de vencimiento de mayor proximidad, o el lote con la numeración más baja.

En caso de tener existencias de un solo lote con varias entradas al almacén, se procederá según la regla "lo primero que llega es lo primero que sale" asegurándose su cumplimiento mediante una adecuada colocación de los productos (las últimas cantidades que se recibieron se colocarán detrás de las existencias actuales).

Periódicamente, con un intervalo no mayor de 15 días, el responsable técnico de la unidad o el administrador revisará los registros y existencias de estos productos, para comprobar el cumplimiento de los procedimientos (actualización de los registros, organización de los productos, rotación de lotes, etc.).

Registros

Para el registro o informe de recepción de materias primas se tendrá en cuenta:

- Las tarjetas de estibas.
- Los registros de materias primas ociosas o vencidas.
- Otros que se consideren según buenas prácticas.

Para el análisis de las materias primas deberá tenerse en cuenta que toda materia prima tendrá que cumplir con los requisitos de calidad establecidos antes de ser liberada para su uso. Deberán ser recibidas con el correspondiente certificado de calidad. El área de control de calidad podrá decidir si, dada la confiabilidad de determinado suministrador, no es necesario someter a análisis todos los lotes recibidos, así como, de acuerdo a las características de la materia prima, definir si se debe realizar su análisis total o parcial.

En caso de no existir un certificado de calidad del suministrador, se realizarán los análisis necesarios para determinar la pureza y la potencia de todas las materias primas recibidas. Su aprobación o rechazo estará sujeta al cumplimiento de los requisitos establecidos.

A toda materia prima se le asignará una fecha de vigencia del análisis. Esto implica el reanálisis en previsión de que los requisitos de calidad pueden afectarse debido a los períodos prolongados de almacenamiento.

En caso de que se reciba una materia prima aprobada por el análisis o que haya sido expuesta a condiciones que pudieran afectar sus características de calidad, esta será reanalizada de acuerdo con los programas establecidos. Todo reanálisis se efectuará sobre nuevas muestras tomadas según buenas prácticas y el responsable del laboratorio de control de la calidad determinará el tipo de análisis a realizar determinando si dicha materia prima cumple con las especificaciones. Solo así se liberará para su uso nuevamente y ser utilizada.

Una vez que se cumpla el período de vida útil de la materia prima química referida por el productor, esta podrá ser reanalizada en el laboratorio de control de la calidad y si cumple con las especificaciones referidas en la monografía existente, se extenderá hasta solo 6 meses su fecha de vencimiento.

Los registros o modelaje que deben llevarse son:

- Modelo Control de lotes y vencimientos.
- Modelo Informe de reclamación.
- Modelo Informe de recepción de materias primas.
- Modelo Tarjetas de estibas.
- Modelo Informe de materias primas vencidas o en mal estado.
- Modelo 30-19.

Bibliografía

CECMED (2004). *Directrices sobre la calidad de los medicamentos en farmacias comunitarias y hospitalarias. Regulación no. 34-2004.* MINSAP: La Habana.

Disponible en: http://www.cecmed.cu/docs/regfarm/dra/bppf/2003-2008/reg/reg_34-04.pdf

CECMED (2012). *Resolución No. 11/2012. Directrices sobre buenas prácticas de distribución de productos farmacéuticos y materiales.* MINSAP: La Habana.

Disponible en: <http://www.cecmed.sld.cu/docs/pubs/ambreg/2012/ambreg-146.pdf>.

Rowe, R. C., Sheskey, P., Quinn, M. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients.* 6th Ed. London-Chicago: Pharmaceutical Press & American Pharmacists Association.

Tecnología

Objetivo, alcance y responsabilidades

Objetivo y alcance: Este capítulo tiene como objetivo describir los procedimientos tecnológicos para la elaboración en los CPL de las formas farmacéuticas que aparecen en el *Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos* (MINSAP, 2017). Su alcance abarca todos los CPL del país.

Responsabilidades: El especialista en producción, de cada CPL es el responsable del cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura (BPM), siguiendo las normas y procedimientos establecidos en este acápite para la elaboración de las formulaciones contenidas en el *Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos* con la calidad requerida.

Equipamientos, materiales y métodos

Materiales

Los materiales contendrán materias primas activas, materias primas inactivas, materiales de acondicionamiento, y otros materiales, en correspondencia con las formulaciones que se elaboren en el plan de producción de cada CPL y que aparecen descritas en el *Formulario Nacional de Fitofármacos y Apifármacos*.

Materias primas activas

Las materias primas activas se dividen en:

- Materia prima vegetal: La planta fresca, droga vegetal o preparado fitoterapéutico empleado en la fabricación del producto fitoterapéutico.
- Derivados de propóleos: Utilizados para la elaboración de apifármacos.
- Miel de abejas: Empleada para la elaboración de melitos, a partir de extractos fluidos y tinturas.
- Drogas vegetales: La planta o sus partes, después del proceso de la recolección, secado, estabilización y conservación.
- Drogas crudas: Producto natural cuyo valor no ha sido mejorado o perfeccionado químicamente o por algún otro tratamiento. Solo será sometida a procesos de secado, molienda o trituración para un correcto empaquetamiento y preservación, hasta el preciso momento de su elaboración.
- Preparado fitoterapéutico intermedio: Producto triturado, pulverizado, extracto, tintura, aceite fijo o volátil, cera, zumos y otros elementos, obtenido

de las plantas frescas o de las drogas vegetales a través de operaciones de extracción, fraccionamiento, concentración y purificación, utilizado en la fabricación del producto fitoterapéutico final.

El material vegetal (planta fresca o droga cruda), debe corresponder a la parte útil del vegetal que sea necesaria según la formulación que se vaya a elaborar.

Los preparados fitoterapéuticos intermedios más utilizados son los extractos fluidos estandarizados o las tinturas al 10 % o al 20 %.

Para almacenar las materias primas activas se requiere de un lugar con las siguientes condiciones:

- Ser limpio.
- Evitar la incidencia de la luz solar directa.
- Colocar los empaques con las materias primas en estantes o separadas del suelo, no directamente en él.
- Tener cortinas o mallas en las ventanas para impedir la entrada de insectos.
- Tener buena ventilación y baja humedad.
- Impedir la entrada de aves.
- Imposibilitar la presencia de roedores.

Los metabolitos presentes en las plantas pueden inactivarse por procesos de degradación durante un almacenamiento prolongado por lo que se establecen períodos de almacenamiento de acuerdo a su parte útil. Las hojas y las sumidades floridas se almacenan por un período de 12 a 18 meses, mientras que las cortezas y raíces por uno 12 a 36 meses. La conservación de las materias primas por períodos prolongados de tiempo depende de las condiciones de almacenamiento.

Materias primas inactivas

Las materias primas inactivas son excipientes que se emplean con la finalidad de dotar a la forma farmacéutica con características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de los ingredientes activos, además de dar forma o consistencia adecuada a una preparación farmacéutica.

Los más utilizados son:

- Alcohol etílico técnico clase A.
- Agua purificada (desionizada o destilada).
- Glicerina.
- Propilenglicol.
- Metilparabeno y propilparabeno.
- Benzoato de sodio.
- Petrolato sólido (vaselina).
- Petrolato líquido.

- Lanolina.
- Carbonato de magnesio ligero.
- Jarabe simple.
- Elixir simple.
- Ungüento hidrófilo.
- Aceites esenciales.
- Lauril sulfato de sodio.
- Almidón de maíz.
- Parafina.
- Talco.

Material de acondicionamiento

Se le denomina material de acondicionamiento a cualquier material empleado para envasar o colocar un producto, con exclusión de los materiales utilizados en su transporte, como el material de embalaje externo. Incluye: material de envase primario y material de envase secundario, el cual contiene el material de envase impreso.

Los más utilizados son:

- Cápsulas.
- Frascos de vidrio ámbar de boca estrecha de 120 mL, 60 mL y 30 mL.
- Frascos de vidrio de boca estrecha de 500 mL y 1 000 mL.
- Frascos de vidrio ámbar de boca ancha de 25-30 g y 250 g.
- Frascos plásticos de boca ancha de 25 g y 250 g.
- Sobres de papel.
- Cajas de cartón corrugado.
- Tapas y retapas.
- Etiquetas autoadhesivas.
- Sacos etiquetados con los siguientes datos: Nombre científico de la planta, la parte usada, la fecha de ingreso, el nombre del proveedor, el origen, y la aprobación dada por el laboratorio de control de calidad. Debe evitarse el uso de sacos de plástico porque no permiten una ventilación apropiada.

Para cada uno de los procesos se establece una serie determinada de materiales a fin de cumplir con los requerimientos.

Equipamiento e instrumental de producción

Los equipos de producción son:

- Desionizador.
- Destilador.
- Percoladores.
- Fuente de calor.
- Horno o estufa.

- Molino (de cuchilla y martillo).
- Mezcladora con agitador de paletas, hélice o ancla.
- Balanza técnica.
- Báscula.
- Reactor con agitador de hélice.
- Tanques.
- Calderas.
- Embudos.
- Máquina llenadora
- Morteros, manos de morteros y espátulas.
- Equipo de refrigeración.

Equipamiento de control de calidad

Para el control de la calidad se necesitan los siguientes equipos:

- Destiladora.
- Balanza analítica.
- Balanza técnica.
- Horno o estufa.
- Baño termostatado.
- Tamizador.
- pHmetro.
- Conductímetro.
- Refractómetro.
- Picnómetro.
- Termómetro.
- Alcoholímetro.
- Cámara cromatográfica.
- Mechero.
- Cristalería adecuada.
- Desecadora.
- Microscopio óptico.
- Espectrofotómetro UV-visible.
- Mufla.
- Placas cromatográficas.
- Cubos plásticos, acero inoxidable o peltre.
- Beaker, probetas, jarras y agitadores.
- Equipo de refrigeración.

Materiales auxiliares

Otros materiales que se pudieran utilizar son las sustancias o elementos que no forman parte del producto final, pero que intervienen en el proceso de fabricación y que de una forma u otra pueden incidir o modificar la calidad, seguridad

y eficacia del medicamento, de no estar debidamente controlados y utilizados. Alguno de ellos son el papel de filtro o gasa, el papel milimetrado y los guantes.

Medidas de seguridad e higiene

Durante el proceso de elaboración de los medicamentos es necesario tener presente un conjunto de medidas de seguridad e higiene, que garantizan la calidad del medicamento elaborado, teniendo en cuenta las BPM en la preparación de productos no estériles. Tales como:

- Los locales deben ser los adecuados para los diferentes procesos, con correcta ubicación, limpieza, clima, ventilación e iluminación.
- Los equipos se deben situar perfectamente nivelados y asentados para su funcionamiento óptimo.
- Se debe usar la ropa adecuada y la careta de protección durante el proceso de molinado de las drogas vegetales.
- Se debe utilizar la bata sanitaria, el gorro y el nasobuco durante el proceso de elaboración y envase de la producción.
- Se deben usar adecuadamente los guantes en los procesos necesarios y es necesario hacer un correcto lavado de las manos cada vez que se culmine una operación.
- Los equipos deben estar calibrados para su uso, limpios para evitar la contaminación y bien colocados en sus áreas respectivas, con un correcto control de la limpieza y de su utilización. Todas las operaciones de limpieza, reparación y mantenimiento se han de realizar con los equipos debidamente desconectados y bloqueados. Se debe efectuar una limpieza exhaustiva ante los cambios de lote y de producto para evitar una posible contaminación.
- Se deben limpiar adecuadamente los utensilios empleados en los diferentes procesos de elaboración de los productos.
- La circulación del personal de los CPL en la instalación debe ser adecuada para evitar situaciones de contaminación cruzada.
- En general se deben utilizar los medios de protección establecidos para realizar las diferentes actividades, tales como: botas de goma, guantes, pijama sanitario, naso buco y orejera.
- Debe existir un control de vectores y roedores en las instalaciones.

Procedimientos tecnológicos normalizados para el control de calidad

Operaciones críticas de los procesos tecnológicos fundamentales

La fabricación de un producto fitoterapéutico o el aislamiento de un constituyente químico a partir de la materia prima vegetal comprende, en general, las

operaciones de secado del material vegetal, molienda, extracción, concentración, purificación y secado según el producto final que se desea obtener.

Secado

El suministro de la materia prima de calidad y en cantidades suficientes para la actividad industrial puede obtenerse solo por medio del cultivo racional de las plantas medicinales. La planta seca facilita su conservación por períodos de tiempo prolongados, aunque resultan excepciones las plantas que se utilizan para obtener aceites esenciales, tinturas homeopáticas y algunos pocos extractos que son procesados de plantas frescas.

Esta operación tiene como ventajas que:

- Se interrumpen los procesos de degradación causados por enzimas y fermentos.
- Impide el desarrollo de microorganismos y las reacciones de oxidación y de hidrólisis.

Sus desventajas se basan en:

- Posibles pérdidas de aceites esenciales y sustancias volátiles por el calor involucrado en el proceso.
- Riesgo de degradación de las sustancias termolábiles.

Para la mayoría de las plantas la temperatura de secado de 30 a 60 °C, aunque las que contienen principios activos volátiles o termolábiles deben secarse a una temperatura menor de 40 °C.

El proceso de secado debe determinarse experimentalmente para cada droga vegetal. Existen dos tipos de secado, lento y rápido:

- Secado lento: Puede causar alteraciones perjudiciales antes de terminar el proceso, debido a la acción de las enzimas, hongos y bacterias.
- Secado rápido: Endurece la capa superficial de las células e impide la evaporación del agua que está dentro del órgano, propiciando la acción de las enzimas en su interior. Además, causa la volatilización de los aceites esenciales originando productos con pésima presentación comercial.

De igual forma existen diferentes tipos de procesos de secado. Uno es al sol o la sombra, extendiendo la planta en capas finas, en una superficie limpia. Este proceso no permite un control de la temperatura y debe interrumpirse cuando comienza a anochecer, recogiendo las plantas y guardándolas en un lugar cubierto. Otro es el que se realiza con el uso de secadores. Los mejores resultados en el proceso de secado se obtienen utilizando secadores solares o secadores que operan con aire caliente, con un control adecuado de temperatura y humedad.

Trituración (molinado)

La fragmentación es una operación farmacéutica de naturaleza mecánica que comprende la reducción del tamaño de partícula de uno o varios sólidos en fragmentos más pequeños, de dimensiones aleatorias o predeterminadas. Aumenta el grado de subdivisión y el área o superficie específica. Tiene como objetivo la disminución del tamaño de partícula de la droga vegetal para adecuarla a la etapa siguiente del proceso de extracción.

La extracción de una droga entera o dividida en fragmentos gruesos sería incompleta, debido a la pobre penetración del solvente en el tejido vegetal, y sería muy lenta ya que las membranas celulares actúan como verdaderas barreras que dificultan el proceso de extracción. En la droga previamente dividida, las membranas se encuentran parcialmente destruidas, lo que facilita la disolución de los constituyentes celulares en el líquido externo. La división excesiva, con formación de polvos muy finos, puede causar problemas en el transcurso de la extracción. La droga molida se clasifica de acuerdo al tamaño de las partículas (TP), el cual debe ser adecuado para el proceso de extracción.

Existen diferentes factores que pueden afectar el proceso de molinado como:

- Las propiedades del sólido, que determinan la resistencia a la reducción del tamaño de la partícula e influyen en la selección del equipo.
- Las especificaciones del producto
- La naturaleza física del producto.

En los sólidos vegetales que deben pulverizarse, deberán tenerse en cuenta los siguientes factores físicos:

- La estructura del vegetal, ya que en función de ella (leñosa, fibrosa, etc.) se emplearán unos molinos u otros.
- El contenido acuoso para evitar la formación de pastas.
- El contenido graso, cuyo exceso también puede dar lugar a la formación de pastas.

La farmacopea brasileña clasifica los polvos en:

- Polvo grueso: Pasa en su totalidad por el tamiz No. 10 y en lo máximo un 40 % por el tamiz No. 44.
- Polvo moderadamente grueso: Pasa en su totalidad por el tamiz No. 22 y en lo máximo un 40 % por el tamiz No. 60.
- Polvo semifino: Pasa en su totalidad por el tamiz No. 44 y en lo máximo un 40 % por el tamiz No. 85.
- Polvo fino: Pasa en su totalidad por el tamiz No. 85.
- Polvo finísimo: Pasa en su totalidad por el tamiz No. 120.

Cuando el material vegetal tiene como destino la producción industrial de extractos y tinturas se usa, en general, el polvo clasificado como moderada-

mente grueso o semifino. Los polvos finos se destinan a la producción de té empacados en bolsitas.

Los equipos de molienda se seleccionan en función de la naturaleza de la droga y del tamaño de partícula del polvo que se pretende obtener. Se utilizan dos mecanismos fundamentales: corte y trituración. Los equipos son:

- Molinos de cuchillas: Son los más indicados para la mayoría de las drogas vegetales: hojas, tallos, cortezas y raíces.
- Molinos para trituración: Son los más indicados para las drogas desmenuzables y para las que contienen resinas. Se emplea, sobre todo, el molino de martillos. También actúan triturando el material, los molinos de discos para moler las semillas y los extractos secos y los molinos de bolas para los extractos secos.

El proceso de molienda implica generación de calor, lo que puede producir la pérdida de componentes volátiles como aceites esenciales y causar una cierta obstrucción de los tamices. Para evitar esto, el material a moler debe ser enfriado con nitrógeno líquido o dióxido de carbono líquido, siendo necesario enfriar también el molino. Se recomienda este proceso en la producción de oleoresinas.

Actualmente para validar un proceso de molinado el 95% del polvo debe estar en el rango deseado para materiales solos y no mezclas. Esto se debe comprobar a través de la determinación del diámetro medio de las partículas y la distribución del tamaño de partícula obtenido, lo que se puede evaluar por la técnica de tamización.

Extracción

Es la operación galénica que consistente en separar de la droga los principios activos medicamentosos. Forma parte de un grupo importante de operaciones unitarias conocidas como operaciones difusionales o de transferencia de materia. Se caracterizan por un objetivo común: tratar de separar la mezcla original en sus componentes. Es un proceso complejo que contempla varios fenómenos por separado o en conjunto: disolución, difusión, diálisis, desorción y otros. Se distinguen tres tipos de extracción:

- Mecánica.
- Mediante disolventes.
- Por destilación.

La más utilizada en la elaboración de productos fitoterapéuticos es la extracción mediante el empleo de disolventes.

Para la industrialización son importantes una serie de factores:

- Calidad de la materia prima utilizada.
- Selección del solvente para la extracción.

- Método de extracción utilizado.
- Tiempo de proceso.

Para mantener constante la actividad, la proporción entre componentes debe mantenerse dentro de límites estrechos en una preparación respecto a la otra.

Extractos

Los extractos son preparados concentrados de drogas vegetales o animales obtenidos por extracción de sus constituyentes activos, con los disolventes apropiados, evaporando todo o parte del disolvente y ajustando los ingredientes activos a las normas establecidas. Pueden tener consistencia líquida, semisólida o sólida. El objetivo de los extractos es conservar de manera apropiada los ingredientes útiles de la droga en forma concentrada, relativamente uniforme y permanente, para su uso en medicamentos.

En el proceso de extracción influyen los siguientes factores:

- Grado de división de la droga.
- Viscosidad del medio.
- Balance de concentraciones entre las fases.
- Temperatura, por ejemplo, los aceites esenciales son volátiles, los almidones se aglutan por el calor y aumentan la viscosidad, los alcaloides son termolábiles.
- Continuidad del proceso de extracción en el tiempo.
- pH del medio.
- Naturaleza química de la sustancia a extraer.

Los métodos de extracción que más se emplean son la maceración y la percolación, o su variante repercolación para la obtención de extractos fluidos y tinturas, según los procedimientos descritos en la NRSP 311/91.

Mezclado

Es el proceso en el cual dos o más sustancias diferentes se homogenizan. Es la distribución al azar de dos o más sustancias inicialmente separadas, miscibles o no y la aleatorización de los componentes de la mezcla. Es una operación que posibilita la obtención de una combinación uniforme de las diferentes partes que componen el sistema. Es la transposición de moléculas para un sistema constituido por dos o más fases inicialmente separadas o por más de un componente. Es, también, una operación galénica que tiende a conseguir que cualquier toma o porción de una mezcla de materiales tenga idéntica composición que otra toma o porción y que el total de la mezcla.

Su objetivo consiste en que al final todas las partes integrantes del sistema tengan la misma composición y que en esa masa o volumen exista una repartición equitativa y homogénea de los componentes.

El mezclado es una operación de suma importancia ya que si no se logra la uniformidad del contenido entonces la formulación no cumple con la calidad requerida porque la dosificación no es equitativa. Las principales aplicaciones del mezclado son:

- Disolución de sólidos, líquidos o gases.
- Suspensión de sólidos en líquidos.
- Dispersión de líquidos inmiscibles (emulsificación).
- Mezcla de sólidos y líquidos formando pastas.
- Mezcla de sólidos.
- Contacto entre fases con miras a su reacción química (aumento de superficie de contacto)
- Homogenización de concentraciones.
- Homogeneización de temperatura (calentamiento o enfriamiento).

Es, además, una operación necesaria en la preparación de formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas.

La mezcla y homogenización de líquidos en la industria farmacéutica se lleva a cabo en reactores y en aparatos versátiles. Los primeros son recipientes preferentemente de acero inoxidable con base abombada y previstos de una tapa abombada para resistir las altas presiones y los vacíos considerables. Es necesario garantizar la hermeticidad al cierre. Por otra parte, el aparato versátil se emplea para preparar disoluciones medicamentosas, cremas, pomadas, supositorios, todo tipo de suspensiones y emulsiones medicamentosas. En la tapa presenta dispositivos para:

- Uno o varios motores conectados cada uno a un agitador (elemento mezclador).
- Mirilla o visor para observar el proceso de mezcla.
- Aparatos de medición de presión y vacío del interior del reactor (manómetro, vacuómetro).
- Entrada o conexión para hacer vacíos o introducir por una tubería aire comprimido, gas o líquidos.

El cuerpo del reactor presenta una camisa que le rodea, o sea, una pared que deja un espacio hueco entre ella y la pared del reactor, lo que permite el calentamiento o el enfriamiento. En la parte inferior del reactor existe una conexión para evacuar y en la superior una para introducir productos. El reactor para mezcla de líquidos suele disponer de dos tipos de agitadores:

- Agitador de velocidad lenta (30-150 rpm) para homogenizar la mezcla. Pueden ser de palas (simple o múltiple), de anclas (simple o múltiple), planetarios o de tornillos sinfín.
- Agitador de velocidad rápida (400-2 500 rpm) para micronizar, dividir y disminuir el tamaño de partícula. Pueden ser de hélice y de turbina o turbo agitadores.

En general los agitadores de hélice son los más usados en el mezclado de líquidos de baja viscosidad como los jarabes y elíxires. Su uso provoca el aumento de la viscosidad de las cremas y los ungüentos durante el proceso de elaboración. En un primer momento se puede utilizar el agitador de turbina, acompañado del de paleta o de ancla, con raspadores para completar la homogeneidad del semisólido.

El flujo circulatorio y los remolinos pueden evitarse por uno de los tres métodos siguientes:

- En tanques de pequeño tamaño se dispone el rodete separado del centro del tanque (Fig. 3.1).
- En tanques de mayor tamaño el agitador puede montarse en la parte lateral del tanque, con el eje en un plano horizontal, pero formando un ángulo con el radio (Fig.3.2).
- En tanques de gran tamaño con agitador vertical se colocan placas deflectoras, o sea, cortacorrientes en el interior del tanque que neutralizan los componentes tangenciales, que impiden el flujo rotacional sin afectar el flujo radial y longitudinal (Fig. 3.3). Estas no son necesarias cuando el impulsor o agitador se desplaza del centro, está inclinado o se ha colocado en un eje horizontal.

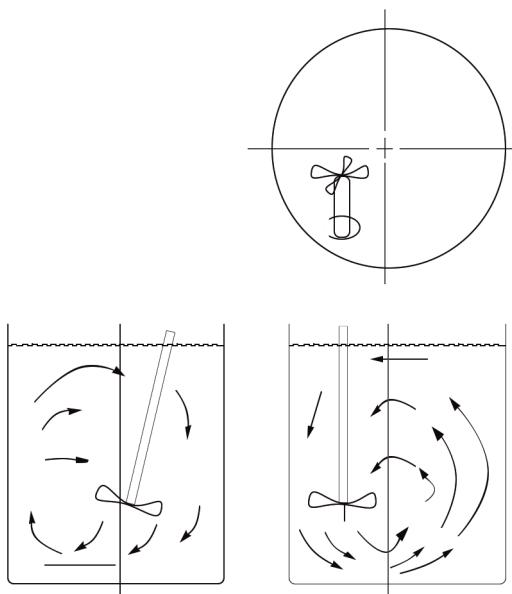


Fig. 3.1. Agitador no centrado.

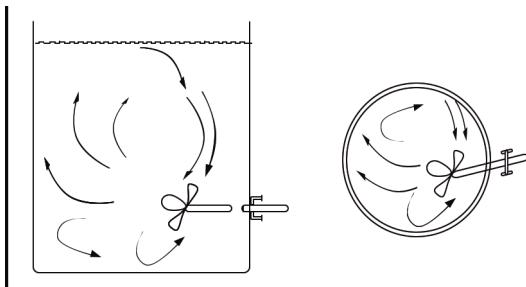


Fig. 3.2. Rodete con entrada lateral.

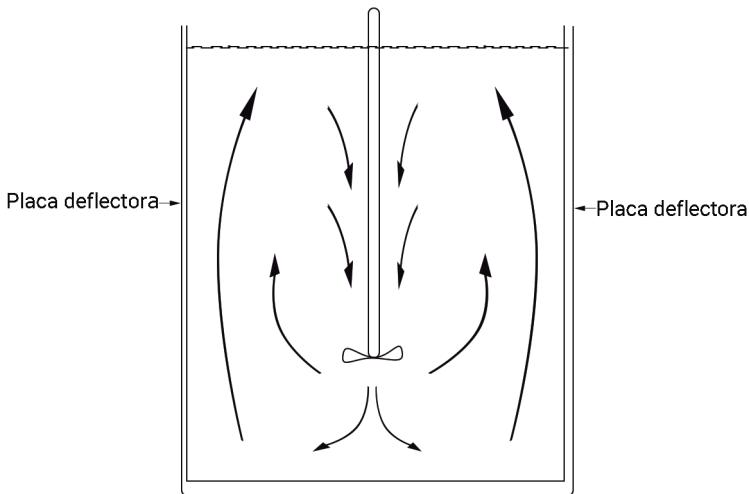


Fig. 3.3. Tanque con agitación.

Por otra parte, en el mezclado de sólidos se necesitan otros mezcladores que proporcionen más energía para lograr la total homogeneidad.

En la mezcla de sólidos es necesario considerar los siguientes parámetros:

- Estructura del sólido: granulometría, friabilidad y dureza.
- Volumen aparente y real.
- Comportamiento reológico.
- Electricidad estática.
- Contenido de humedad.
- Rugosidad.

El tamaño de partícula de los sólidos a mezclar es muy importante que tenga dimensiones semejantes para evitar los fenómenos de segregación.

Los mezcladores de sólidos se clasifican en:

- Mezcladores con contenedor móvil: Pueden ser cilíndricos, troncocónicos o bicónicos para la mezcla de productos frágiles y en forma de uve mayúscula para los productos sólidos con características diferentes entre sí.
- Mezcladores con contenedor inmóvil: Pueden ser horizontales (amasadora), los cuales son útiles cuando no se necesita una precisión de mezcla muy rigurosa, y verticales (tornillo interno).

En los mezcladores móviles, el proceso tiene lugar como consecuencia del movimiento de rotación de los recipientes que contienen el material a mezclar.

Los mezcladores estáticos carecen de elementos móviles y el mezclado se produce por la progresión del material en su interior. Los mezcladores estáticos con agitación interna son recipientes fijos que contienen en su interior los elementos necesarios para impulsar los movimientos del material a mezclar.

En todos los mezcladores el volumen de llenado está en función del dispositivo de mezcla. Además, no debe ocuparse más de un 65 % de la capacidad total del contenedor para obtener una buena mezcla.

En la validación del proceso de mezclado se evalúa el grado de uniformidad de un producto mezclado, medida cuantitativa de eficacia de mezclado. Para ello se toman muestras estadísticamente representativas en el volumen del mezclador y se comprueba la igualdad de composición en todos los puntos por un método de análisis que depende del tipo de mezcla.

El número de muestras debe ser suficientemente elevado para que resulten representativas de la totalidad de la mezcla, y cubrir las diferentes zonas del equipo. La toma de muestras no debe inducir la segregación de los componentes.

Filtración

Es el proceso en el que se separan los líquidos de los sólidos, con la finalidad de obtener líquidos ópticamente transparentes y liberarlos de impurezas mecánicas indeseables. En farmacia, la filtración es una operación galénica que consiste en la separación de las partículas sólidas dispersas en un fluido (líquido o gas), mediante el paso del fluido a través de materiales porosos (filtros).

Tiene como objetivos:

- Obtener soluciones medicamentosas claras, limpidas, libres de precipitados amorfos o cristalinos, partículas coloidales, gotas de líquidos insolubles. Los productos estériles requieren que la preparación esté libre de microorganismos.
- Obtener un acabado y una buena calidad final en la preparación líquida, de uso obligado en la correcta obtención de preparados galénicos como los zumos y los jugos.
- Facilitar otras operaciones en la práctica farmacéutica.

La filtración clarificante es el tipo de filtración necesaria como etapa final en la preparación de extractos, jarabes y elíxires, para garantizar la calidad de estas formas farmacéuticas líquidas homogéneas no estériles. Consiste en la retención de las partículas sólidas visibles disueltas en un fluido para la obtención de soluciones limpidas y transparentes, cuando el contenido de sólidos no excede el 1% y el filtrado es el producto principal.

Para una mejor eficiencia del proceso de filtración, se hace necesario el empleo de coadyuvantes de la filtración o ayudas filtrantes. Estos son materiales que hacen posible la eliminación de un gran número de partículas finas con llevando a un notable incremento de la eficiencia y capacidad de los sistemas de filtración, por ejemplo, el talco.

Los medios filtrantes más utilizados en este proceso para la clarificación de estos productos son: filtros de papel, de tela, de porcelana, generalmente en una filtración simple o al vacío. En grandes volúmenes de filtrado se emplea el filtro prensa con placas filtrantes de derivados de celulosa como medios filtrantes.

Acondicionamiento del medicamento

El acondicionamiento, envasado o empaque es un procedimiento muy importante y delicado en la producción de medicamentos por la diversidad de operaciones que deben realizarse y que pueden dar origen a confusiones y errores si no se siguen las directrices de las buenas prácticas de producción de medicamentos (BPPM). Las diferentes operaciones que conforman el acondicionamiento final de un medicamento son el resultado de un proceso de desarrollo que se inicia durante las etapas de preformulación y formulación.

Los distintos factores que pueden afectar adversamente la estabilidad de un principio activo o de un medicamento se deben tener en cuenta cuando se selecciona el contenedor apropiado y el método adecuado para ubicar el producto dentro de este. En las BPM se analizan los aspectos relacionados con la evaluación de la vida útil del producto para establecer la fecha de expiración de cada lote. Se especifica, con toda claridad, que los estudios de estabilidad deben ser efectuados sobre muestras que han sido sometidas a todo el proceso de manufactura y empaque en lotes de tamaño industrial o piloto industrial y envasados en los mismos recipientes y cierres que el producto empleará durante su vida corriente.

Para el acondicionamiento de medicamentos son necesarias las siguientes operaciones:

- Preparación de los recipientes, cierres, tapas y empaques, lo cual puede involucrar en algunos casos su lavado y su secado. En los productos estériles se deben esterilizar y en algunos casos deshidrogenar.
- Preparación del área de envase y empaque, lo cual puede ser, dependiendo del producto, una actividad con mayores exigencias y en algunos casos asepsia total.

- Desarrollo del proceso de envase, cierre y empaque, el cual debe ser permanentemente supervisado por los riesgos que puede involucrar.
- Desarrollo del proceso de marcado o etiquetado.
- Embalaje y almacenamiento del producto.

Deben tenerse en cuenta las siguientes directrices:

- El personal que interviene en la operación de acondicionamiento debe recibir un entrenamiento adecuado y disponer de manuales de operación escritos con claridad y precisión. Debe estar concientizado sobre los riesgos que pueden presentarse en las operaciones y conocer la responsabilidad que exige esta actividad de producción.
- El área de acondicionamiento de medicamentos debe contar con locales e instalaciones que garanticen el aire limpio, libre de contaminantes, con una temperatura ideal de $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa del 50 % aproximadamente.
- De existir el equipo de envase y empaque debe estar construido de materiales que faciliten la limpieza del material que está en contacto con él.
- Los equipos utilizados para el acondicionamiento de productos diferentes deben estar separados y a una distancia que asegure la ausencia de riesgo de confusión de materiales y productos entre los equipos, así como la prevención del riesgo de contaminación cruzada.
- Los productos con apariencia similar o con recipientes de igual tamaño no deben procesarse en líneas adyacentes.
- Con el fin de evitar que las partículas del material de embalaje contaminen los productos, las operaciones de envase y empaque se deben realizar en áreas separadas.

Para el envase y el empaque se realizan una serie de procedimientos. El control de productos en línea comprende las siguientes actividades:

- Aspecto general de los envases y verificación del cierre.
- Comprobación de su contenido.
- Verificación de la sobreimpresión en la etiqueta.
- Muestreo sistemático para detectar desviaciones a la norma.
- Entrega del producto terminado al almacén, garantizada con la firma de un representante de control de calidad.

Cuando los productos no requieren la condición de esterilidad, la operación de acondicionamiento final puede ser realizada en un área independiente, siempre y cuando cumpla las condiciones de control ambiental que establece la fórmula maestra.

Algunos productos pueden ser conservados a granel hasta obtener su aprobación por parte de control de calidad. En el caso de los líquidos, aunque no requieren esterilidad, deben ser acondicionados antes de recibir la aprobación

por control de calidad, pues la conservación a granel pone en riesgo la calidad del producto. Estos productos, una vez acondicionados, deben permanecer en cuarentena, debidamente identificados el producto y su condición, hasta recibir la aprobación de control de calidad.

Un aspecto importante de los procedimientos de acondicionamiento es el tratamiento que deben recibir los envases, tapas, retapas y cierres antes de entrar a la línea de acondicionamiento y los controles correspondientes para verificar lo indicado.

Estas instrucciones deben ser presentadas con toda claridad. De ello depende la adecuada programación de estas operaciones y la oportunidad de todos los componentes en una línea de acondicionamiento de lograr una manufactura sin inconvenientes, ni riesgos para el producto.

Proceso tecnológico para la obtención de productos medicamentosos fitofármacos y apifármacos

Los productos que se obtienen son extractos fluidos, tinturas, jarabes, elíxires, melitos, champú, colutorios, pomadas o ungüentos, cremas y polvos. Casi todas las formas farmacéuticas pueden ser preparadas a partir de extractos. Por ejemplo, las formulaciones líquidas que se pueden producir son las gotas, los jarabes, las soluciones y las suspensiones.

Las preparaciones semisólidas para uso externo que se pueden obtener son las cremas y las pomadas. Las formulaciones sólidas que pueden ser preparadas son los comprimidos, los comprimidos recubiertos, las cápsulas de gelatina y los gránulos.

Elaboración

Durante el proceso de elaboración, para la selección de la forma farmacéutica de un producto fitoterapéutico, deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos:

- La forma debe ser aceptable para el paciente.
- La forma debe ser química y físicamente estable.
- El producto debe estar correctamente envasado.
- El producto debe estar exento de contaminación microbiana.
- El producto debe ser capaz de proporcionar una dosis correcta de la droga.
- El producto debe ser terapéuticamente eficaz.
- El proceso debe ser económico para la fabricación en gran escala.

Estos productos deben ser elaborados de acuerdo a las buenas prácticas de fabricación. El fabricante debe elaborarlos garantizando que estén bajo la legislación vigente y debe asumir la responsabilidad por su calidad.

Elaboración de extractos fluidos y tinturas

Los extractos fluidos y tinturas son soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas preparadas con drogas vegetales que no requieren, en general, preservativos adicionales ya que el alcohol a determinadas concentraciones actúa como preservo, además de ser el disolvente o menstruo en la preparación. Los extractos fluidos se obtienen a una concentración del 100% donde cada mL del extracto fluido equivale a 1g de la droga vegetal, mientras que las tinturas generalmente se obtienen a una concentración de un 10 % o un 20 %.

Muchos autores con frecuencia recomiendan los extractos fluidos como preparados medicinales concentrados a partir de los cuales se pueden preparar las tinturas por solución o dilución de estos productos o extractos. Se basan en los métodos de maceración o percolación y repercolación según NRSP No. 311/91 Medicamentos de origen vegetal. Extractos fluidos y tinturas. Procesos tecnológicos.

En el caso de las tinturas además de lo descrito en esta norma existe otro método que es a partir del extracto fluido.

Elaboración de extractos acuosos

Los extractos acuosos son formas farmacéuticas que contienen uno o más fármacos disueltos en un líquido. Se administran por vía oral y se dosifican por volumen. Los componentes básicos de las soluciones orales son el fármaco o fármacos y el vehículo, que de forma habitual es el agua purificada. Además, pueden contener sustancias auxiliares como tampones, humectantes, solubilizantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes.

Elaboración de jarabes

Los jarabes son preparaciones acuosas, límpidas y de elevada viscosidad, que contienen un azúcar, generalmente sacarosa, en concentración similar a la de saturación. Si el agente edulcorante es la sacarosa, la densidad del jarabe es 1,3130 entre 15 y 20 °C, el punto de ebullición 105 °C y el contenido en sacarosa del 64 al 65 % (p/p), (85 % p/v), que corresponde aproximadamente a dos tercios de sacarosa y un tercio de agua.

Por tratarse de preparaciones acuosas los jarabes son apropiados para la administración de fármacos hidrosolubles. Asimismo, por no contener alcohol o contenerlo en baja cantidad y por su sabor agradable, son formas líquidas orales de amplia difusión en pediatría.

El azúcar ejerce una acción conservante, edulcorante e incrementa la viscosidad. La alta concentración de azúcar le confiere al jarabe una elevada presión osmótica que impide el desarrollo fungico y bacteriano. Las soluciones azucaradas sustraen de los microorganismos, por ósmosis, el agua que estos necesitan para su desarrollo. Además, debido a la baja constante dieléctrica facilita la disolución de los componentes de la preparación.

Desde el punto de vista de la conservación, las preparaciones altamente concentradas son las más favorables. Sin embargo, un pequeño descenso de temperatura durante el almacenamiento podría producir en estos jarabes la separación de cierta cantidad de azúcar. Por este motivo, la mayoría de los jarabes se formulan con una concentración de azúcar cercana, pero inferior a la de saturación, además, se añaden agentes conservantes que previenen la proliferación de microorganismos y aseguran su estabilidad durante el período de almacenamiento y utilización. Los conservantes por elección son el metilparabeno (0,18 %) y el propilparabeno (0,02 %), o en su defecto la utilización de benzoato de sodio (0,5 %).

Por esto se recomienda utilizar sacarosa a concentraciones del 65-75 %, incorporando los conservantes o preservos ya mencionados.

El jarabe preparado solo con azúcar y agua se denomina jarabe simple y se utiliza como vehículo para jarabes medicamentosos, aromáticos y en la preparación de recubrimientos para las grageas. Es necesario utilizar agua purificada (destilada o desionizada) desprovista de sales, fundamentalmente de iones de calcio que puedan ocasionar precipitaciones de los fármacos incorporados. Asimismo, se recomienda que esté exenta de anhídrido carbónico porque facilita el proceso de hidrólisis de la sacarosa.

El procedimiento de manufactura general consiste en disolver metilparabeno y propilparabeno en alcohol etílico e incorporarlo al extracto fluido, acuoso o a la tintura. Debe añadirse lentamente el jarabe simple mezclando hasta completar el volumen. Finalmente se debe filtrar la preparación.

La adición de jarabe simple a un líquido medicinal se emplea cuando el jarabe contiene extractos fluidos, tinturas u otros líquidos medicinales.

La preparación del jarabe simple por disolución del azúcar en agua puede hacerse en frío o en caliente y por lixiviación. La aplicación del calor elimina la cantidad de anhídrido carbónico disuelto en el agua, facilitando la disolución del azúcar. En general se recurre a las técnicas en frío, aunque dificulta el proceso de disolución del azúcar, pero el jarabe resultante tiene mayor estabilidad (Fig. 3.4).

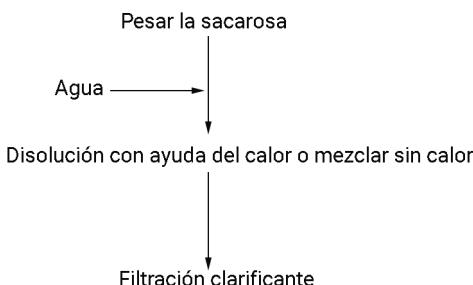


Fig. 3.4. Esquema del proceso de disolución del azúcar.

Las alteraciones más frecuentes que pueden encontrarse en los jarabes son debidas, fundamentalmente, a los principios activos y a los azúcares empleados en la formulación. Estas son:

- Cristalizaciones de la sacarosa: La existencia en el medio de un exceso de azúcar disuelto en caliente, que cuando enfriá se precipita, provoca que la densidad de la solución disminuya y exista ante este fenómeno un mayor riesgo de que ocurra la fermentación. Para favorecer la solubilidad de los componentes y retardar la cristalización del azúcar, se pueden agregar polihidroxialcoholes (sorbitol, glicerina, propilenglicol) a la fórmula del jarabe.
- Inversión de la sacarosa: La formación de glucosa y levulosa (o fructuosa) por hidrólisis catalizada por calor y medio ácido durante la elaboración del jarabe, produce un oscurecimiento del producto y aumenta el riesgo de que ocurra la fermentación.
- Fermentación: En el medio donde hay crecimiento fúngico, estos microorganismos activan sistemas enzimáticos que actúan descomponiendo la sacarosa y dando lugar a la consiguiente formación de anhídrido carbónico y etanol en el jarabe, lo cual provocará con el paso del tiempo un olor desagradable como consecuencia de la fermentación acética. Ante este fenómeno se produce una disminución de la solubilidad de los componentes en el nuevo medio, además, pueden tener lugar desprendimientos de tapas y retapas de los frascos donde se encuentran contenidos y, en ocasiones, se puede dar el caso de roturas de recipientes.

Los jarabes deben presentar un aspecto límpido. Cuando son algo turbios, deben clarificarse, lo que se consigue por filtración a través del algodón, la lana, el papel de filtro o las placas filtrantes, de textura adecuada a la viscosidad de los jarabes. La filtración puede realizarse por gravedad, al vacío o a presión. Industrialmente pueden filtrarse por el filtro prensa.

Elaboración de elíxires

Los elíxires son soluciones líquidas hidroalcohólicas y edulcoradas con la presencia de otros polioles (glicerina, sorbitol, propilenglicol) que favorecen la solubilización de los ingredientes farmacéuticos activos o principios activos (IFA). La proporción en azúcar no sobrepasa el 20 % m/v por lo que se plantea que son jarabes diluidos. En la figura 3.5 se presenta el esquema de preparación de los elíxires.



Fig. 3.5. Esquema de la preparación de los elíxires.

Sus inestabilidades más frecuentes son a causa de la adición de soluciones acuosas al elixir provocando la precipitación parcial de componentes.

Elaboración de pomadas, ungüentos y cremas

Las pomada o ungüentos son preparaciones semisólidas medicinales o inertes utilizadas para aplicación externa, cuya consistencia untuosa permite su fácil aplicación con o sin frotamiento, al ablandarse una vez que entran en contacto con el cuerpo. Pueden conformarse con cualquiera de las cuatro bases de semisólidos existentes: bases oleaginosas, de absorción, removibles con agua y solubles en agua.

Las cremas son preparados semisólidos medicinales o inertes que contienen uno o más IFA dispersos o disueltos en una base adecuada. Son similares a los ungüentos, pero de menos consistencia y están destinados al uso externo. Su base es, por lo general, emulsionada y en ocasiones del tipo hidrosoluble.

Estos productos se preparan por dos métodos generales:

- Incorporación mecánica: Se basa en incorporar poco a poco cada uno de los componentes y mezclar fuertemente hasta lograr un producto uniforme y libre de grumos.
- Fusión: Consiste en fundir los componentes sólidos a una temperatura no mayor de 75 °C y añadir la fase acuosa a igual temperatura sobre la oleosa, agitar constantemente hasta que solidifique. En caso que se deba añadir un extracto fluido hay que dejar refrescar la fase oleosa antes de ser incorporado y posteriormente mezclar.

Purificación de agua

El principal componente de la mayoría de las formas farmacéuticas descritas es el agua. Esta se utiliza como vehículo y como disolvente para los componentes saborizantes o medicinales que se desean. El agua es insípida y carece de propiedades irritantes y de actividad farmacológica, lo que la convierte en una sustancia ideal para esta finalidad.

Su obtención puede ser por destilación, por intercambio iónico, por osmosis reversa o por otro procedimiento adecuado, a partir de agua potable, que se

ajuste con las normas en vigor. La selección del tratamiento a utilizar depende de la calidad del agua requerida y de la finalidad farmacéutica específica.

El agua purificada por destilación es un proceso que consiste en evaporar el agua por acción del calor y recoger los vapores en superficies frías o condensadores, licuándose y recolectándose el agua pura. El agua así obtenida puede ser estéril siempre que el condensador lo sea. El agua estéril puede serlo en el momento de su producción, pero puede perder esta propiedad si se conserva de forma inadecuada. Constituye la de mayor seguridad y garantía para la preparación de fórmulas farmacéuticas al ser más segura desde el punto de vista microbiológico.

El agua purificada por desionización consiste en hacer pasar el agua por resinas sintéticas, que poseen la propiedad de intercambio de cationes y de aniones si se usan en combinación, constituyendo un circuito denominado desmineralización del agua. El agua desionizada es de alta pureza (baja conductividad) y es la más empleada en la preparación de líquidos para uso no parenteral, aunque se debe controlar bacteriológicamente porque es fácilmente contaminable con microorganismos.

El agua purificada, ya sea destilada o desionizada, debe reunir las condiciones especificadas en las farmacopeas para asegurar que no se produzcan alteraciones en las preparaciones, debido a un mal control de la calidad.

El agua empleada en preparaciones farmacéuticas debe cumplir con parámetros que respalden su pureza química y microbiológica. En el sitio de producción deben efectuarse procedimientos de control de la calidad para el control de la pureza. Durante el tratamiento se le realizan determinaciones de pH, conductividad y cloruros para ver la efectividad del proceso. (Véanse detalles en el capítulo dedicado al control de calidad).

Los equipos de purificación de agua deben estar en perfectas condiciones de funcionamiento y recibir el mantenimiento programado. Los equipos desionizadores deben regenerarse cada 48 h, aunque se esté obteniendo agua químicamente pura. Si no se usan frecuentemente o cuando estén sin funcionar por algún tiempo, deberá dejarse correr el agua no menos de 10 min antes de comenzar a utilizarse.

Bibliografía

- Cuéllar, A. y Miranda, M (2001). *Farmacognosia y química de los productos naturales*. La Habana: Editorial Félix Varela.
- Cuéllar, A. y Miranda, M (2001) *Manual de prácticas de laboratorio de farmacognosia y química de los productos naturales*. La Habana: Editorial Félix Varela.
- Cruz Arzola, D. (2017). *Formulario nacional de fitofármacos y apifármacos*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas.
- Martin. A. (1993) *Physical Pharmacy*. Cuarta ed. William y Wilkins.
- MINSAP (1967) *Formulario nacional. Preparaciones oficiales y extemporáneas*. MINSAP: La Habana.

- MINSAP (1992). NRSP No 309. *Medicamentos de origen vegetal: droga cruda. Métodos de ensayos.* MINSAP: La Habana.
- MINSAP (1992). NRSP No. 310. *Medicamentos de origen vegetal: droga cruda. Especificaciones generales.* MINSAP: La Habana.
- MINSAP (1992). NRSP No. 311. *Extractos fluidos y tinturas.* MINSAP: La Habana.
- MINSAP (1992). NRSP No. 312 MINSAP: La Habana.
- MINSAP (1992). NRSP No. 320 MINSAP: La Habana.
- MINSAP (2010). NRSP No. 26-107. *Medicamentos líquidos de administración oral o de uso externo.* MINSAP: La Habana.
- Remington's Pharmaceutical Sciences. (1990).18th ed. Publisher in the 170 year of the Philadelphia. Mack publishing co. Easton. Pennsylvania.
- Remington (2005) *The science and practice of pharmacy*, 21st edition, ed. Lippincott William y Wilkins. Copyright 2000, 2005, by the University of the sciences in Philadelphia.
- Trillo, F. (1993) *Tratado de farmacia galénica.* Luzón S.A: Madrid, España.
- Vila Jato, J. L. (2001). *Tecnología farmacéutica.* Vol. 1 y 2. España: Universidad Santiago de Compostela.
- World Health Organization. (1998) *Quality control methods for medicinal plant materials.* Geneva.
- World Health Organization. (1999) *WHO monographs on selected medicinal plants.* Volume 1. Geneva.

Control de la calidad

Objetivo, alcance y responsabilidades

Objetivo y alcance: El desarrollo de este acápite establece las indicaciones y procedimientos para garantizar el aseguramiento de la calidad de todo el proceso productivo, además de las normativas de aseguramiento de la calidad que deben cumplimentarse en todos los nn, mn. del país.

Responsabilidades: El personal comercial y técnico productivo de los CPL son los responsables de aplicar las disposiciones establecidas en este acápite. El especialista principal de cada CPL será el responsable de controlar el cumplimiento de este documento por parte del personal asignado.

Equipamientos, materiales y métodos

Para el control de la calidad se trabajará con:

- Equipamiento y cristalería de laboratorio.
- Utensilios de limpieza.
- Especificaciones de los parámetros de calidad para MNT y químico-dispersarial.
- Especificaciones para desinfección.
- Los procedimientos y técnicas de ensayo.
- Los procedimientos normativos operacionales (PNO).

Medidas de seguridad

Para lograr la calidad en el proceso productivo, es necesario cumplir con las siguientes medidas de seguridad:

- Usar la bata sanitaria.
- Emplear los medios de protección individuales y colectivos.
- Establecer un área contra incendios.
- No comer, fumar, beber, ni guardar alimentos.
- Garantizar la higiene de todas las áreas de trabajo.

Procedimientos para el control de la calidad

Control de la droga cruda

Se comienza por la inspección de aceptación (NRSP 310). Es un procedimiento que se realiza por parte del productor, del comprador o de cualquier otro

organismo autorizado. Los lotes de la droga cruda se aceptan si cumplen con las especificaciones de los requisitos de calidad de acuerdo con los resultados de los métodos de ensayos y pasan la inspección por atributos correspondientes a los defectos establecidos en la NC 92-04-79 Inspección por atributos y por conteo de defectos. Planes de muestreo de aceptación.

Para determinar los defectos en el envase y el embalaje se establece el nivel de inspección especial S-4, estableciéndose un nivel de calidad aceptable (NCA) de 4,0 para impresiones ilegibles hechas por el producto y un NCA de 6,5 para etiquetas mal pegadas y para defectos en las unidades correspondientes a faltantes en cajas de cartón ondulado. Las distribuciones se observan en las tablas 4.1 y 4.2 respectivamente.

El procedimiento se realiza teniendo en cuenta el plan de muestreo simple.

Tabla 4.1. Nivel de inspección especial NCA 4,0

Tamaño del lote	Tamaño de la muestra
2 a 90	3
91 a 500	13
501 a 1 200	20
1201 a 10 000	32

Tabla 4.2. Nivel de inspección especial NCA 6,5

Tamaño del lote	Tamaño de la muestra
2 a 25	2
26 a 150	8
151 a 500	13
501 a 1 200	20
1201 a 10 000	32

Si al seleccionar las muestras de las cajas de cartón ondulado se observa el uso de etiquetas o impresiones que no corresponden al producto, se rechaza el lote y se procede a efectuar la inspección al 100 % de los frascos.

Inspección de testigos

La inspección de testigos es otro de los procedimientos del control de la calidad. Se realiza para ver alteraciones posibles en muestras testigos que se conservan sometidas a condiciones de almacenamiento previstas.

Toma de muestras representativas

La toma de muestras representativa para ensayos de laboratorio se realiza cumpliendo las normas de la OMS, dictadas en el 1992.

El número de cajas de cartón, bultos o pacas a muestrear de acuerdo al tamaño del lote se determina teniendo en cuenta la información que se muestra en la tabla 4.3. La selección se realiza por método aleatorio según lo establecido en NC 92-09-02.

Tabla 4.3. Muestreo a realizar de acuerdo al tamaño del lote

Tamaño del lote (Envases individuales)	Tamaño de muestra (Envases individuales)
1 a 5	todos
6 a 50	5
51 a 100	10 % de los envases
Más de 100	raíz cuadrada del total

De cada envase se toman tres muestras de tres cajas: inferior, media y superior. Se homogenizan y se reducen por conteo hasta la mitad, constituyendo una de las partes la muestra de laboratorio y la otra, la muestra testigo. Se envasan convenientemente con su información correspondiente:

- Nombre del producto: Científico y común.
- Identificación del lote: Número del lote, fecha de recolección, fecha de inicio y culminación del secado y fecha de vencimiento.
- Nombre de la persona que efectúa el muestreo.

Análisis a la droga cruda

Para los análisis que se realizarán de la droga cruda se podrán utilizar materiales de referencia apropiados para estos fines que se almacenarán en condiciones adecuadas para evitar degradación. Los análisis son.

- Inspección macroscópica (visual): Valoración por medio de los órganos de los sentidos de los caracteres macromorfológicos: forma, tamaño, color y olor.
- Determinación de la presencia de insectos y sus excretas, de excretas de animales o de plantas tóxicas.
- Determinación de las hojas ennegrecidas.
- Determinación de las flores oscurecidas.
- Determinación de otras partes de la propia planta como tallos, semillas y flores.
- Determinación las materias orgánicas extrañas.
- Determinación de las materias inorgánicas extrañas.
- Determinación de las cenizas totales.
- Determinación de las cenizas insolubles en ácido clorhídrico.
- Determinación de las cenizas solubles en agua.
- Determinación de la humedad.

- Determinación de sustancias solubles en vehículo apropiado.
- Determinación de los residuos de pesticidas.
- Determinación del arsénico y metales pesados.
- Determinación del índice de espuma.
- Determinación de los aceites esenciales.
- Aplicación de métodos para la determinación de principios activos.
- Determinación de la contaminación con microorganismos (análisis microbiológico: presencia de bacterias y hongos).

Control de extractos fluidos y tinturas

Se utilizan los puntos críticos del proceso productivo, operación dentro del proceso de producción que puede causar variación en la calidad del producto farmacéutico.

La calidad de la materia prima es fundamental para obtener un producto terminado que cumpla con las especificaciones de calidad. Debe tener el certificado de calidad en el que se reflejen los resultados de los ensayos y la aprobación o autorización de la materia prima. En él debe constar:

- Purificación o tratamiento del agua: Es un proceso muy importante ya que un error en la obtención del agua destilada o desionizada puede conducir a alteraciones de los productos elaborados.
- Pesadas y medidas de las materias primas: Es necesario realizar una doble pesada de la droga, una en el almacén y otra en el área de elaboración, para así evitar errores que modifiquen la dosificación y calidad del preparado.
- Concentración del menstruo o solvente: Los solventes deben ser los adecuados para lograr una buena extracción y el agotamiento de la droga.
- Molinado de la droga vegetal: El tamaño de las partículas en las drogas que deben ser molinadas estará acorde a lo descrito en las normas, para lograr una adecuada extracción.
- Humectación de la droga: Es importante en el proceso de extracción para que la droga se hinche, se haga permeable al menstruo y facilite su extracción y agotamiento.
- Temperatura: Los locales necesitan una adecuada ventilación que garantice temperaturas idóneas de trabajo.
- Filtración o coladura: El proceso de coladura o filtrado debe producir líquidos transparentes y brillantez, evitándose opalescencias indebidas, filamentos o partículas en suspensión.

Control de los procesos tecnológicos de extractos fluidos y tinturas

El control de los procesos tecnológicos que se le realizan a los extractos fluidos y tinturas se realiza teniendo en cuenta la NRSP 311.

Comprobaciones previas para la elaboración de los productos

Para la realización del control de los procesos tecnológicos de extractos fluidos y tinturas se debe tener en cuenta las comprobaciones previas para la elaboración de los productos, que se detallan a continuación:

- Comprobación de la masa y los requisitos de calidad de las materias primas: El especialista de producción en presencia del técnico comprueba, auxiliándose de balanzas, que los envases de materias primas contengan la cantidad indicada en la etiqueta del frasco y que, a su vez, se correspondan con los datos reflejados en la hoja de control de proceso. Además, se comprueba que los requisitos de calidad se ajusten a los establecidos en las normas, así como su grado de trituración:
 - Determinación de pH, determinación de grado alcohólico y conductividad del agua destilada.
 - Comprobación del volumen y concentración de menstruo.
 - Comprobación de los requisitos organolépticos del producto terminado.
 - Comprobación durante el envasado, etiquetado y embalado.
 - Comprobación del contenido de los frascos.
 - Comprobación del cierre correcto de los frascos.
 - Revisión del etiquetado.
 - Comprobación del embalado.
- Toma de muestras representativas: La muestra debe ser representativa del lote a analizar. Como mínimo, se deben tomar 120 mL para el control químico y para el control microbiológico, según se corresponda, 60 mL. Las muestras de retención recogidas de cada lote de producto terminado serán conservadas, como mínimo, un año después de la fecha de vencimiento. Se mantendrán en su envase final y se almacenarán en las condiciones recomendadas.
- Análisis o ensayos a realizar:
 - Determinación de características organolépticas.
 - Identificación de principios activos.
 - Determinación de pH.
 - Determinación de densidad relativa.
 - Determinación de sólidos totales.
 - Determinación de índice de refracción.
 - Determinación de grado alcohólico.
 - Determinación de aceites esenciales.
 - Análisis capilar.
 - Ensayos microbiológicos.

Preparados farmacéuticos líquidos

Los puntos críticos de este proceso productivo son:

- Calidad de la materia prima: Debe comprobarse siempre el rótulo del envase de cada materia prima, si corresponde con el producto que contiene y si

- está conforme organolépticamente con sus especificaciones de calidad. Es necesario evitar la confusión de una materia prima.
- Comprobar concentración del menstruo (alcohol etílico).
 - Pesadas y medidas: Debe chequearse siempre el peso y el volumen de las materias primas recibidas del almacén, ya sea materia prima o menstruo, en una formulación de doble pesada y medida, para evitar errores que modifiquen la dosificación y la calidad del preparado.
 - Tratamiento del agua purificada: Debe mantenerse un debido control sobre la purificación del agua destilada o desionizada. Un descuido en este aspecto puede conducir a alteraciones en los productos elaborados.
 - Filtración o coladura: Debe comprobarse frecuentemente la calidad del líquido colado o filtrado para evitar opalescencias indebidas, filamentos o partículas en suspensión y falta de brillantez en los filtrados.
 - Estado de limpieza de recipientes y utensilios en general: Deben tomarse las precauciones necesarias en la limpieza de todos los tanques, recipientes, y utensilios que se emplean en la producción. Es imprescindible enjuagárselos bien en agua desionizada y destilada, para asegurar la higiene general y las contaminaciones. Además, se debe eliminar todo el residuo de agua de estos procesos, es decir, se deben escurrir bien.
 - Estado del material de envase: Los frascos y tapas deben estar completamente limpios, esterilizados y secos para evitar que se produzcan deficiencias en la producción y en el producto terminado.

Análisis indispensables en el control del proceso

Preparación de formas farmacéuticas líquidas de medicina natural tradicional

Las formas farmacéuticas líquidas de MNT son de uso oral o externo. Su proceso de preparación se divide en tres etapas:

- Inicial: Se debe tener el certificado de calidad de la materia prima emitida por los suministradores en el que figure:
 - Inspección de la calidad de las materias primas
 - Control de la purificación del agua: Comprobar las características organolépticas, el pH y la conductividad.
 - Comprobación de la masa y características organolépticas de las demás materias primas (características del menstruo).
- Intermedia: El análisis del proceso en la etapa intermedia se realiza a través de la determinación de pH y la densidad del producto (tanque de producción), así como por la comprobación de la calidad del líquido filtrado (características organolépticas).
- Final: En la etapa final (envasado y etiquetado) se debe realizar teniendo en cuenta:

- Inspección del material de envase, los frascos y las tapas, así como su limpieza.
- Inspección del llenado de los frascos (contenido medio) y cierre correcto.
- Inspección del material impreso (etiquetas: datos que debe tener).
- Comprobación del embalado.
- Inspección en preparaciones farmacéuticas líquidas.

La inspección de aceptación se realizará en el producto terminado por parte del productor, el receptor o cualquier organismo autorizado. Los lotes de los productos se aceptarán si cumplen con las especificaciones de los índices de calidad de acuerdo a los resultados de los ensayos y pasan la inspección por atributos y métodos correspondientes descritos en NC 92-04:79 Inspección por atributos y por conteo de defectos. Planes de muestreo de aceptación.

Métodos de inspección

Los métodos de inspección se realizan por muestreo de acuerdo con el procedimiento que se explicará a continuación.

Plan de muestreo: El número de cajas de cartón se seleccionará de acuerdo al tamaño del lote y se determinarán por la tabla 4.4, en la que se ha utilizado el nivel de inspección general II.

Tabla 4.4. Nivel de inspección general II de muestreo de cajas

Tamaño del lote	Tamaño de la muestra
2 a 8	2
9 a 15	3
16 a 25	5
26 a 50	8
51 a 90	13
91 a 150	20
151 a 280	32
281 a 500	50
501 a 1 200	80

Si al seleccionar la muestra (cajas de cartón) se detecta una caja con la etiqueta de otro producto, se rechaza el lote y se procede a efectuar la inspección al 100 % del lote. Para los defectos menores se establece un nivel de calidad aceptable (NCA) de 6,5 y un nivel de inspección especial S4, que corresponde:

- Etiquetas manchadas.
- Lotes borrosos.
- Cierre incorrecto.

Los planes de muestreo simple (selección de frascos) se realizan siguiendo los elementos que se muestran en la tabla 4.5.

Tabla 4.5. Muestreo simple para selección de frascos. Defectos menores

Tamaño del lote	Tamaño de la muestra	NCA 6.5	
		A(*)	R(**)
91 a 150	8	1	2
151 a 500	13	2	3
501 a 1 200	20	3	4
1 201 a 10 000	32	5	6
10 001 a 35 000	50	7	8
35 001 a 150 000	80	10	11

(*) Aceptado

(**) Rechazado

Para los defectos mayores se establece un NCA 2,5 % y un nivel de inspección S-4 que corresponde con:

- Número de lote equivocado.
- Impresión del lote ilegible.

Los planes de muestreo simple (selección de frascos) se realizan según la tabla 4.6.

Tabla 4.6. Muestreo simple para selección de frascos. Defectos mayores

Tamaño del lote (frascos)	Tamaño de la muestra (frascos)	NCA 4,0	
		A	R
91 a 150	8	0	1
151 a 500	13	1	2
501 a 1 200	20	1	2
1 201 a 10 000	32	2	3
10 001 a 35 000	50	3	4
35 000 a 150 000	80	5	6

En estos planes de muestreo cuando el número de unidades defectuosas es igual o superior al número de rechazos, se rechaza el lote. Si al seleccionar la muestra de los frascos se detecta un frasco con la etiqueta de otro producto se rechaza el lote y se procede a efectuar la inspección al 100 %.

En cada etapa del muestreo, tanto para cajas como frascos, las unidades se seleccionarán de forma aleatoria, según NC 92-09:79 Control de la calidad. Selección de muestras aleatorias, tablas. Se seguirá también la NC 92-02:1979, que establece el procedimiento para muestrear líquidos por cajas.

Para el ensayo y aplicación de métodos de control se preparará la muestra conforme se describe en el método de control descrito en el PNO.

Análisis a realizar a los líquidos

En el análisis que se les realiza a los líquidos se tiene en cuenta:

- Contenido promedio.
- Características organolépticas.
- Identificación de principios activos.
- pH.
- Densidad relativa.
- Sólidos totales (residuo por evaporación).
- Valoración de principios activos (ensayo cuantitativo).
- Control microbiológico.

Preparación de formas farmacéuticas semisólidas

En los análisis o ensayos que se realizan se tiene en cuenta:

- Características organolépticas:
 - Aspecto.
 - Color.
 - Olor.
 - Arenosidad.
- Consistencia:
 - Viscosidad (viscosímetro rotatorio).
 - Extensibilidad.
 - Presión de expulsión del tubo.
- Velocidad de fusión del medicamento a partir de la base.
- pH, solamente a ungüentos, emulsiones y en las hidrosolubles.
- Valoración: Se debe comprobar de forma cuantitativa la proporción de los componentes activos.
- Determinación de masa promedio.
- Ensayos microbiológicos.

Toma de muestras representativas

Para la toma de muestras representativas se realiza la inspección de aceptación por atributos NC 92-04:79. Se realiza teniendo en cuenta los planes de muestreo, en los cuales el número de cajas de cartón ondulado a seleccionar según el tamaño del lote se determinará por la tabla 4.7

Tabla 4.7. Nivel de inspección general II.

Tamaño del lote	Tamaño de la muestra
2 a 8	2
9 a 15	3
16 a 25	5
26 a 50	8
51 a 90	13

Si al seleccionar las muestras de cajas de cartón ondulado se observa una caja con una etiqueta que no se corresponde al medicamento, se rechazará el lote y se procederá a efectuar la inspección al 100 %.

Para defectos mayores se establece un NCA de 2,5 y un nivel inspección especial S- 4, siendo esos defectos:

- Cierre incompleto.
- Impresión ilegible hechas por el productor.
- Textos elegibles.
- Impurezas mecánicas.

Los planes de muestreo simple para nivel de calidad aceptable de 2,5 se determinan por la tabla 4.8.

Tabla 4.8. Muestreo simple para NCA 2,5

Tamaño del lote	Tamaño de la muestra	A	R
2 a 150	5	0	1
151 a 1 200	20	1	2
1 201 a 10 000	32	2	3
10 001 a 35 000	50	3	4

Para los defectos menores se establece un NCA de 6,5 y el nivel de inspección S-4, siendo estos:

- Exudación del ungüento.
- Inspección del texto del envase.

Los planes de muestreo simple para NCA 6,5 se realizan teniendo en cuenta la tabla 4.9. Si al seleccionar las muestras se observa un envase que no corresponde al medicamento, se rechazará el lote y se procederá a efectuar la inspección al 100 %.

Tabla 4.9. Muestreo simple para NCA 6,5

Tamaño del lote	Tamaño de la muestra	A	R
2 a 25	2	0	1
26 a 150	8	1	2
151 a 500	13	2	3
501 a 1 200	20	3	4
1 201 a 10 000	32	5	6
10 001 a 35 000	50	7	8

Inspección de testigos

Se establece para determinar la existencia de posibles alteraciones en las muestras testigos que se conservan sometidas a las condiciones de almacenamiento establecidas, es decir, locales cerrados, limpios y secos, a las temperaturas establecidas por las normas o documentos técnicos. Las cajas deben estar colocadas sobre paletas de madera, separadas a no menos de 0,6 m de las paredes y 1 m del techo.

Se inspeccionará las especificaciones organolépticas y de existir alguna alteración, se procederá de inmediato a informar a los almacenes provinciales para suspender la distribución del lote alterado.

Procedimiento para la toma y preparación de la muestra

En cada etapa de muestreo las unidades se seleccionarán de forma aleatoria, según la NC 92-09:79 Control de la calidad. Selección de muestras aleatorias. Tabla y proporción a las unidades seleccionadas en la etapa anterior.

Para la determinación de la muestra y el límite microbiológico se tomará aleatoriamente el número de unidades de acuerdo a lo previsto en el método de control. Para la determinación de las características organolépticas, la identificación de los principios activos y la determinación de su contenido se preparará una muestra de laboratorio con el contenido de cinco envases seleccionados al azar. De observarse impurezas mecánicas en el ensayo organoléptico se inspeccionará el 100 % de los envases de la muestra original y se aplicará el criterio de aceptación a rechazo para la tabla.

Otras materias primas

Agua purificada

El principal solvente empleado en la producción de medicamentos es el agua purificada, esta se puede obtener por destilación o desionización. El agua purificada, ya sea destilada o desionizada debe reunir las condiciones especificadas

en las farmacopeas para asegurar que no se produzcan alteraciones en las preparaciones, debidas a un mal control de la calidad. El agua empleada en preparaciones farmacéuticas debe de cumplir con parámetros que respalden su pureza química y microbiológica. La tabla 4.10 refleja las características del agua purificada.

Tabla 4.10. Características físico-químicas y microbiológicas del agua purificada

Características	Rangos
pH	5,0-7,0
Sólidos totales (mg/L)	10,0 mg/L
Conductividad ($\mu\text{s}/\text{cm}$)	No mayor de 20,0 $\mu\text{s}/\text{cm}$
Resistencia eléctrica	Mayor de 50 000 ohmios (ω)
Conteo total de bacterias	Menor de 1 000 (ufc/mL)
Conteo total de hongos	Menor de 100 (ufc/mL)

Organolépticamente debe ser transparente, incolora e inodora. El agua aun bien destilada, puede tener un pH alrededor de 4 a 5, debido al CO₂ atmosférico disuelto. Este pH ácido puede interferir en la preparación de algunas formulaciones y en este caso se puede descarbonatar hirviéndola de 3 a 5 min en un erlenmeyer y antes de apagar el calentador, el agua se tapa con un tapón perforado que lleva un tubo trampa con NaOH en perlas, después se deja enfriar y se guarda hasta su utilización.

El agua destilada o desionizada destinada a la elaboración de medicamentos debe almacenarse por no más de 24 h, de lo contrario deberá someterse a ebullición durante una hora y conservarla en recipientes bien cerrados, en cuyo caso no deberá exceder a las 48 h.

Al finalizar la jornada de trabajo debe desecharse el agua que quede como remanente en los recipientes y sistemas. Los equipos de purificación deben estar en perfectas condiciones de funcionamiento y recibir el mantenimiento programado. Los equipos desionizadores deben regenerarse cada 48 h, aunque se esté obteniendo agua químicamente pura y si no se usan frecuentemente, cuando estén sin funcionar por algún tiempo, deberá dejarse correr el agua no menos de 10 min antes de comenzar a utilizarse. El agua debe conservarse en recipientes plásticos (polietileno) y herméticamente cerrados.

Toma de muestra representativa para ensayos de calidad

La toma de muestra representativa para ensayos de calidad del agua destilada o desionizada debe tomarse del depósito donde se almacena el agua destilada, siendo el volumen total el suficiente requerido para los ensayos.

Esta muestra debe ser colocada en recipientes limpios, de vidrio o preferentemente de material plástico, con tapas adecuadas y de cierre hermético y deberá enjuagarse previamente varias veces con el agua que se muestrea.

El análisis que se realiza es:

- Determinación de caracteres organolépticos.
- Determinación de pH.
- Acidez / alcalinidad.
- Determinación de conductividad.
- Determinación de cloruros.
- Determinación de sulfatos.
- Determinación de sustancias oxidables.
- Determinación de calcio y magnesio.
- Control microbiológico.

Azúcar refino

Se realiza por muestreo clase A con calidad farmacéutica. NC 377:2006. La muestra envasada en sacos sería tomada calculando como mínimo 2 raíz de t , siendo t las toneladas de azúcar que conforman el lote.

Los análisis o ensayos que se realizan son:

- Características organolépticas.
- Determinación de humedad.
- Color.
- Azúcares reductores.
- Cenizas.

Miel de abejas

La inspección de aceptación se realiza según NC 371:2004. Se efectuará por parte del productor, del comprador o de cualquier otro organismo autorizado. Los lotes de miel de abeja beneficiada se aceptarán si cumplen con las especificaciones de los índices de calidad y pasan la inspección por atributos correspondientes a los defectos del envase y a los defectos de la miel de abeja.

Método de inspección

La inspección se realizará por muestreo de acuerdo con el procedimiento que se establece a continuación:

- Planes de muestreo para el envase: El número de envases o recipientes se seleccionará de acuerdo con el tamaño del lote y se determinará por la tabla 4.11.

Tabla 4.11. Muestreo de envases para defectos menores y mayores

Tamaño	Tamaño muestra (NCA 10,0)			Tamaño muestra (NCA 2,5)		
Partida	Defecto menor	A	R	Defecto mayor	A	R
2 a 25	5	1	2	5	0	1
26 a 50	8	2	3	5	0	1
51 a 90	13	3	4	5	0	1
91 a 150	20	5	6	5	0	1
151 a 280	32	7	8	20	1	2
281 a 500	50	10	11	20	1	2
501 a 1 200	80	14	15	32	2	3

No se permitirán envases que tengan un estado higiénico inadecuado.

Se establece un nivel de inspección I para usos generales y NCA de 2,5 % para el conjunto de defectos mayores: masa bruta diferente a la establecida y deficiencias en la hermeticidad del envase.

Se establece un nivel de inspección II para usos generales y NCA de 10,0 % para el conjunto de defectos menores: etiqueta deficiente (ilegible, incompleta) y estado deficiente del envase (abolladuras y deterioro de la pintura).

- Procedimiento para la toma y preparación de las muestras elementales: Las unidades en cada etapa del muestreo se seleccionarán de forma aleatoria según NC 92-04-2:82 Control de la calidad. Método de selección de muestras aleatorias. Serán inspeccionados el 100 % de las muestras seleccionadas según tabla para selección de envase y para el producto. Se utilizarán recipientes limpios de material plástico, vidrio y acero inoxidable.
- Plan de muestreo para el producto: De acuerdo a la tabla 4.12 se seleccionarán los bidones para obtener las muestras que se analizarán.

Tabla 4.12. Muestreo para el producto

Tamaño de la partida	Tamaño de la muestra
Hasta 25	Todos
26 a 90	15
91 a 150	32
151 a 500	50
Más de 501	80

De cada envase seleccionado se extrae una muestra elemental de 100 mL y se mezclan en un envase en el que se homogenizará de manera cuidadosa mediante agitación, en sentido vertical y con movimiento circulares. Este es el proceso denominado muestra bruta.

- Muestras de laboratorio: A partir de la muestra bruta se tomarán dos muestras finales de 400 mL cada una. Una muestra será conservada durante 1 año y la otra constituirá la muestra de laboratorio. La etiqueta de la muestra de laboratorio traerá lo siguiente:
 - Nombre del producto y grado de calidad.
 - Número de la partida.
 - Cantidad de envase de la partida.
 - Fecha.
 - Nombre del inspector.

Los análisis que se realizarán son:

- Determinación de la masa promedio.
- Determinación de las características organolépticas (color, olor, aspecto).
- Determinación de las especificaciones físico-químico.
- Contenido de la humedad.
- Contenido de los azúcares reductores.
- Contenido de la fructosa y la glucosa.
- Contenido de la sacarosa.
- Contenido de los sólidos insolubles en agua.
- Conductividad eléctrica.
- Acidez libre.
- Determinación del HMF (hiodroximetil furfural)

Condiciones mínimas requeridas en los laboratorios

Áreas o locales del laboratorio e instalaciones

Los laboratorios de control de la calidad estarán separados de las áreas de producción, y a su vez las áreas donde se ejecutan ensayos estarán independientes según las actividades a realizar (ensayos físico-químicos, microbiológicos, biológicos etc.).

En los laboratorios existirá suficiente espacio para el almacenamiento de muestras, materiales de referencia, si fuera necesario refrigeración, disolventes, reactivos y registros.

Las dimensiones de los laboratorios permitirán la instalación de los equipos e instrumentos que se requieren, dejando espacio entre uno y otro, a fin de que el personal trabaje cómodamente permitiendo que el flujo corresponda con los requerimientos técnicos que faciliten el trabajo. La distribución podría ser muestras/reactivos/personal/equipos. Es necesario también que se puedan llevar a cabo con facilidad los servicios de mantenimiento, calibración y limpieza.

El laboratorio se diseñará con materiales de construcción adecuados. Las superficies de trabajo, es decir, las mesetas, deben ser de un material de fácil limpieza y que no pueda ser atacado por sustancias o reactivos habitualmente

usados en el trabajo. Se instalarán servicios de agua, vacío, aire, gas y electricidad según las necesidades de trabajo e independientes al de las áreas de producción.

Se requerirá un cuarto separado para ciertos equipos e instrumentos, por ejemplo, las balanzas y la mesa antivibratoria, a fin de protegerlos de las interferencias eléctricas, vibraciones, contacto con humedad excesiva y otros factores externos.

Los equipos e instrumentos del laboratorio estarán ubicados de conformidad con los ensayos que se van a realizar en ellos. Estarán calibrados y verificados sobre la base de un programa establecido, utilizados solamente dentro del rango aprobado e identificados con respecto al estado de la calibración. Se deben conservar los certificados emitidos por las autoridades metrológicas, así como los registros de la calibración de estos medios (Decreto Ley 182 y 183).

Se establecerán, mantendrán y controlarán programas de mantenimiento de los equipos anualmente y contará cada uno con una tarjeta de registro de su tiempo de vida útil.

Equipos para la ejecución de técnicas

Los equipos esenciales para la ejecución de las técnicas deben reunir determinadas características de confiabilidad como precisión, exactitud, especificidad, sensibilidad y linealidad. Deben haber sido calibrados, verificados y declarados aptos para su uso. Estos equipos son:

- Balanzas analíticas y técnicas.
- Lupa.
- pH metro.
- Conductímetro.
- Refractómetro.
- Espectrofotómetro UV/ visible.
- Horno o estufa.
- Mufla.
- Autoclave.
- Baño de maría con temperatura regulable.
- Equipo de reflujo.
- Equipo de destilación.
- Equipo de destilación para aceites esenciales.
- Equipo de flujo laminar.
- Refrigerador.
- Campana de extracción de gases.

Otros requerimientos

Aqua

El agua, que se emplea en los ensayos, es otro de los requerimientos a tener en cuenta. Debe ser de alta pureza, desionizada, destilada o una combinación

de ambos métodos. La conductividad en el agua destilada no puede ser menor de 2 $\mu\text{s}/\text{cm}$. En el caso del agua desionizada puede admitirse hasta 10 $\mu\text{s}/\text{cm}$.

Materiales

La cristalería debe ser de boro silicato o vidrio neutro. La empleada para la medición y preparación de soluciones (pipetas y matraces) deben estar verificadas y declaradas aptas para el uso.

Se utilizarán, siempre que existan, materiales de referencia oficial y serán usados solamente para el propósito descrito en la monografía correspondiente.

Los materiales de referencia preparados por el fabricante serán estandarizados contra un material de referencia oficial y almacenados de igual forma que los anteriormente citados. Deben ser protegidos y controlados en un área segura, bajo la responsabilidad de un personal designado para ello.

Se emplearán productos químicos y reactivos de calidad reconocida como Merck, BDH y otros. Las soluciones serán valoradas para comprobar su calidad, siendo preparadas por personal calificado.

Reactivos

Los reactivos preparados serán identificados, indicando:

- Nombre completo.
- Fecha de preparación.
- Concentración.
- Nombre del personal que lo prepara.
- Fecha de vencimiento.
- Condiciones de conservación.
- Código de riesgo.

En el laboratorio se debe llevar control de entrada y gastos de reactivos como medida de seguridad, para contribuir a su uso racional, a partir del registro de entrada y salida.

Personal

En el caso del personal, que constituye otro de los requerimientos, se tendrá en cuenta que:

- Se dispondrá de una cantidad suficiente en número y calificación, con adecuada formación técnica general y especializada, con conocimientos de las buenas prácticas de laboratorios (BPL), de los procedimientos normativos de operaciones (PNO), de las disposiciones de bioseguridad y otras normas de seguridad e higiene del trabajo. Debe poseer un alto sentido de la responsabilidad y estar en constante superación. Tendrá acceso a las áreas de producción para las actividades de muestreo e investigación.

- El personal de nuevo ingreso laborará con personal de experiencia y se independizará una vez adquiridos los conocimientos, la destreza y la confianza necesaria cumpliendo el plan de capacitación de la institución.

Documentación

La documentación requerida se trata de las instrucciones de trabajo y PNO para las actividades siguientes:

- Recepción de productos y medicamentos.
- Métodos de ensayos.
- Preparación de soluciones y reactivos.
- Utilización del equipamiento y su calibración.
- Procedimiento de limpieza y desinfección del local.
- Procedimiento de preparación de materiales.
- Procedimiento de limpieza de cristalería.
- Liberación y rechazo de materiales y productos en general.
- Plan de muestreo.
- Mantenimiento de equipos y su limpieza.

Se contará, además, con registros asociados a cada procedimiento:

- Registros de ensayos y resultados.
- Registro de uso de equipos.
- Registro de preparación de materiales.
- Registro de limpieza y desinfección de locales y cristalería.
- Registro de recepción de medicamentos.
- Registro de preparación de soluciones, reactivos y calidad del agua.

Así mismo, se contará con los reglamentos disciplinario y de seguridad del trabajador (tipos de riesgos por áreas).

Se debe poseer las especificaciones de calidad escritas y aprobadas de:

- Materia prima y materiales utilizadas en el producto.
- Materiales de envase.
- Productos intermedios.
- Productos terminados.
- Materiales impresos (etiquetas).

Las operaciones de trabajo y uso de equipos que son controlados mediante los registros de trabajo deben llevar los siguientes datos:

- Instrumentos.
- Fecha.
- Estado técnico del equipo.
- Utilización.
- Hora de inicio y terminación.
- Nombre y firma.

De igual manera, los certificados de análisis recibidos por el proveedor deberán contar con los siguientes datos:

- Identificación del proveedor
- Nombre del material ensayado.
- Fecha de fabricación y vencimiento del lote.
- Especificaciones de calidad.
- Resultados de los ensayos.
- Fecha de los ensayos.
- Fecha de emisión del certificado

Principales funciones del área de control de la calidad

El área de control de la calidad tiene como objetivo:

- Aprobar:
 - Las especificaciones y métodos de pruebas de las materias primas, los productos intermedios, los materiales de envasado y los productos terminados (jarabes, champús, emulsiones, suspensiones, ungüentos, cremas, pastas, jaleas).
 - Los procedimientos de muestreo.
 - Las instrucciones referentes al saneamiento y a la higiene.
 - Los métodos de reprocesado de los lotes rechazados o de los materiales recuperados.
 - Otras instrucciones referentes a la calidad de los productos.
- Realizar ensayos y autorizar o rechazar las materias primas, los ingredientes farmacéuticos activos, los materiales de envase, los productos intermedios, si fuera necesario, y los productos terminados.
- Controlar la estabilidad de las materias primas farmacéuticas activas.
- Validar los procedimientos y procesos.
- Investigar las quejas referentes a la calidad de las materias primas farmacéuticas activas.
- Conservar muestras testigos de cada uno de los lotes analizados de las materias primas y los productos terminados.
- Evaluar, mantener y almacenar los materiales de referencia.

Análisis a realizar en los laboratorios

En los laboratorios de los CPL se le realizan ensayos a:

- Materias primas: agua destilada, droga cruda, azúcar, alcohol, miel y otras de origen químico.
- Productos intermedios: ensayos de proceso.
- Material de envase.
- Productos terminados.

- Asimismo, se realizan diferentes tipos de controles:
- Control físico-químico.
 - Determinación de las características organolépticas.
 - Identificación de los principios activos (PA).
 - Determinación del pH.
 - Determinación de la conductividad.
 - Determinación de los sólidos totales.
 - Determinación de la densidad.
 - Determinación de la concentración media.
 - Examen macromorfológico a la droga cruda.
 - Determinación de la humedad.
 - Determinación del porciento de tallos.
 - Grado alcohólico.
 - Determinación de las características químicas del envase.
 - Control microbiológico.
 - Conteo total de bacterias.
 - Conteo total de hongos.
 - Identificación de microorganismos patógenos hongos y bacterias.
- En los laboratorios control de la calidad centrales, es decir, en los externos, también se realizan exámenes de comprobación:
- Determinación de las características organolépticas.
 - Identificación de los principios activos (ensayos cualitativos).
 - Determinación del pH.
 - Determinación de la densidad.
 - Determinación de los sólidos totales.
 - Determinación del grado alcohólico (con alcoholímetro y por destilación).
 - Análisis capilar.
 - Determinación del índice de refracción.
 - Determinación de los aceites esenciales.
 - Determinación de la humedad de las drogas crudas y las materias primas sólidas.
 - Valoraciones de los principios activos (ensayos cuantitativos).
 - Ensayo de alcalinidad en envases u otros contaminantes químicos.

Indicaciones para un adecuado funcionamiento de los CPL

Para lograr el cumplimiento de la normalización, metrología y el aseguramiento de la calidad se desarrollará un programa de autoinspección semestral o anual para detectar posibles deficiencias en el cumplimiento del Manual de normas y procedimientos de los CPL. La inspección incluye el análisis de las

oportunidades de mejoras o cambios, en general, que la organización deba acometer para garantizar un correcto desempeño. La frecuencia será establecida en un PNO que abarcará además los siguientes puntos:

- Personal.
- Instalaciones.
- Equipamiento.
- Mantenimiento de locales y equipos.
- Almacenamiento de la droga vegetal, los preparados vegetales y los productos terminados.
- Producción y control de procesos.
- Control de la calidad.
- Limpieza e higiene.
- Documentación.
- Retirada de productos del mercado.
- Quejas o reclamaciones.
- Tratamiento de los desechos.
- Seguridad integral.

Para ello debe tenerse en cuenta toda la información de entrada relativa a:

- Registros declarados en este manual.
- Cumplimiento de los planes de trabajo.
- Retroalimentación del cliente, incluyendo quejas.
- Acciones de seguimiento de revisiones previas.
- Cambios que podrían afectar.
- Recomendaciones para la mejora de esta revisión.

Los resultados de cada revisión deben:

- Ser perceptibles.
- Contribuir a la mejora de la eficacia de los procesos.
- Mejorar el producto en relación con los requisitos del cliente.
- Identificar el uso de los recursos empleados y la necesidad de otros en cantidad u otra magnitud.
- Ser documentados en un informe.

Los registros y modelajes que deben llevarse son:

- Modelo Registro de buenas prácticas de producción.
- Modelo Registro de control de lote y vencimiento.
- Modelo Registro de certificados de control de la calidad.
- Modelo Registro de fallas de calidad.
- Modelo Registro de producción terminada diaria.
- Modelo Registro de consumo de materias primas y materiales auxiliares.
- Modelo Registro de envasado de los lotes.

Bibliografía

- Comité estatal de normalización (2006) NC 377. *Azúcares blancos. Especificaciones.* La Habana
- Comité estatal de normalización (2004) NC 371. *Miel de abeja. Especificaciones.* La Habana
- Decreto Ley 182. *De normalización y calidad.* La Habana
- Decreto Ley 183. *De la metrología.* La Habana
- Comité de expertos de la OMS (1992) *Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas.*
- MINSAP (1992) NRSP 309. *Medicamento de origen vegetal. Drogas crudas. Método de ensayo.* MINSAP: La Habana.
- MINSAP (1992) NRSP 310. *Medicamento de origen vegetal. Drogas crudas. Especificaciones generales de calidad.* MINSAP: La Habana.
- MINSAP (1992) NRSP 311. *Medicamento de origen vegetal. Extractos fluidos y tinturas. Procesos tecnológicos.* MINSAP: La Habana.
- MINSAP (1992) NRSP 312. *Medicamento de origen vegetal. Extractos fluidos y tinturas. Métodos de ensayos.* MINSAP: La Habana.
- Ugarte Reyna, R. (1971) *Tecnología de la producción de preparados farmacéuticos líquidos.* La Habana
- Ugarte Reyna, R. (1975) *Tecnología de la producción de preparados farmacéuticos semisólidos.* La Habana

Aspectos económicos

Objetivo, alcance y responsabilidades

Objetivo y alcance: El objetivo de este capítulo es establecer las indicaciones y los procedimientos que permitan perfeccionar los procesos de eficiencia económica y los controles en los CPL, a fin de utilizar los factores de producción en combinaciones de menor costo en consumo y asignación de gastos de manera tal que se maximice la satisfacción del consumidor y se logren utilidades en sus producciones. Su alcance se establece para su aplicación en el proceso de formalización de los contratos con los suministradores y con los clientes. Permite, además, la aplicación de la nueva política económica del país, expresada a través de los lineamientos mediante la implementación e implantación de los mecanismos medidores de eficacia y eficiencia que permitan elevar la productividad de los CPL. Así mismo, establece los mecanismos de control interno y externo que permiten una mayor vigilancia de todos los elementos contables o no, los cuales redundará en un uso racional de los recursos y en una mayor eficiencia.

Responsabilidades: El personal técnico productivo de los CPL de conjunto con la empresa participa en la elaboración del plan técnico de producción para cada año, teniendo en cuenta el estado real de sus recursos, tales como instalaciones, equipamiento y capital humano. Los administradores de los CPL serán los encargados de chequear que en los contratos suscritos con los suministradores estén bien definidas las cantidades, los precios, las calidades, los plazos de entrega y las condiciones de las materias primas contratadas. Igualmente, serán los encargados de suscribir los contratos de servicios que sean necesarios para garantizar que los CPL cuenten con las condiciones requeridas para cumplir con los plazos de entrega y las condiciones de la producción terminada comercializada, así como sus precios. Ejemplo de ello podrían ser el contrato para el mantenimiento de los equipos productivos y de medición.

El personal del área contable será el encargado de comprobar el cumplimiento y chequeo del plan técnico económico con la periodicidad establecida y con los indicadores seleccionados con el fin de lograr un suministro estable de los productos a la población sin que se produzcan afectaciones temporales en las farmacias y en el sistema de unidades de salud.

El personal del área económica será el responsable de la confección de las fichas de formación de precios cada vez que esta tarea sea necesaria. Para su

cumplimiento debe apoyarse en la información que le suministre la empresa, por ejemplo, gastos por insumo, salarios, depreciación de activos fijos tangibles y otros.

Equipamientos y materiales

Para los registros y modelajes se hace necesario contar con los materiales de oficina que permitan documentar todos los aspectos establecidos para los procesos, es decir, papel, fichas de control, bolígrafo y otros.

Precisiones de conceptos básicos

Aunque estos conceptos ya se enunciaron en el glosario, se hace necesario repetirlos por la importancia que tienen en el proceso económico.

La eficiencia económica es aquella con la cual un sistema económico utiliza los recursos productivos a fin de satisfacer sus necesidades. El concepto significa en materias de producción, utilizar los factores de producción en combinaciones de menor costo, en consumo, asignación de gastos que maximicen la satisfacción del consumidor partiendo de conceptos operacionales básicos:

Eficacia es cumplir metas y objetivos haciendo hincapié en el aspecto cuantitativo, no en el cualativo. En el cumplimiento del plan técnico-económico se prioriza el plan de producción en unidades físicas planificadas, y en segundo lugar, su cumplimiento en valores

Por otra parte, la eficiencia es un indicador económico que expresa la relación entre los gastos que se realizan y los resultados que se obtienen donde se trabaja por reducir los gastos y los costos para incrementar los resultados, pero con calidad, con excelencia. Aquí se cumple tanto el plan de producción en unidades físicas como el plan técnico económico en valores. En otras palabras, es producir más y mejor con menos gastos, pero con menos gastos irrationales, sin despilfarro de recursos.

Por último, la efectividad es lograr el resultado máximo en todo lo que se haga, con la mayor excelencia y calidad posible. Es una categoría socioeconómica que integra a la eficacia y la eficiencia.

Plan técnico económico

El plan técnico económico constituye una efectiva herramienta de control para la dirección de las instituciones porque permite conocer, sistemáticamente y de manera ágil, cualquier desviación que ocurra en la ejecución real de la producción con respecto al plan trazado, en cada una de las áreas de producción y en la entidad en su conjunto.

Explica la importancia vital que reviste una planificación acertada para el desempeño de la labor económica, pues así se conocen los gastos en los que

la institución debe incurrir para elaborar su producción y así, lograr, no solo un mejor control de lo que realmente está ocurriendo sino también poder delimitar quién responde por las desviaciones detectadas.

Su elaboración debe estar estrechamente ligada al plan de producción de medicina natural y tradicional de los CPL. Comprende todo lo relacionado con el valor de la producción terminada, el costo de ventas y el total de gastos. Es una herramienta de singular utilidad en la dirección de los fenómenos económicos. El plan aprobado para el año debe desagregarse por meses tomando en consideración el plan de producción del año y su costo.

Para planificar el costo de producción anual los CPL apoyarán a la empresa en su determinación, ya que deberá efectuarse a partir de un análisis del nivel de costo de los años anteriores, teniendo en cuenta que la empresa realiza esta planificación sin haber finalizado el año. Para ello, deben considerarse algunos aspectos que pueden influir en la variación y elaboración de los costos:

- Explotación de nuevos equipos, nuevos envases o especificaciones: La explotación de nuevos equipos producirá una variación en los costos de producción. De la misma manera, la introducción de nuevos envases o especificaciones implicará cambios que incidirán directamente en los planes a realizar.
- Cambios en las materias primas o incorporación de nuevas producciones: Los cambios en las materias primas, fundamentalmente su costo, es un elemento fundamental a la hora de confeccionar el plan. Por ello, no puede realizarse una adecuada planificación si no se conocen, a priori, los listados oficiales de precios que regirán la comercialización de la materia prima. Igualmente, debe considerarse la incorporación de nuevas producciones si procediera.
- Mejor calidad en los productos: Llevaría a cambios en el proceso de producción o en las materias primas a utilizar con el consiguiente aumento en los costos. Igualmente, deben chequearse las demandas y las contrataciones con los suministradores con el propósito de que estén garantizadas las materias primas necesarias para las producciones que se planifican. Se deben tener en cuenta algunas contingencias que pudieran surgir, entre ellas, la sustitución de algún producto por otro de características similares, pero con precios inferiores.
- Mejor organización de la producción del trabajo y los salarios: La aplicación de normas de producción y de consumo racionales y la vinculación del trabajo con los salarios según se plantea en los lineamientos del VI congreso del PCC deben conducir a variaciones entre los costos de ambos períodos.
- Ahorros planificados en relación a los gastos materiales y los servicios: Se debe poner énfasis, particularmente, en el ahorro de los portadores energéticos. Se trabajará en función de alcanzar índices de ahorro, en base al potencial identificado en los CPL.

Indicadores fundamentales

Los indicadores fundamentales de la economía son:

- Producción bruta o plan de producción: Refleja la magnitud de este indicador en el plan de producción de la entidad.
- Costo de producción: Es uno de los indicadores más importantes a considerar en los CPL. Mientras más eficiente sea la labor de los CPL, menos recursos se invertirán en sus producciones y, por consiguiente, menor será la cuantía de los gastos. Debe erigirse en un medidor fiel del aprovechamiento de los recursos materiales, laborales y financieros en el proceso de producción, porque, además, conjuntamente con los indicadores del volumen de realización, determina el nivel de utilidades que obtiene la entidad.

El costo constituye, además, la base para la formación de los precios de los productos elaborados. Por ello, es tan importante la obtención del máximo de producción, con el mínimo indispensable de gastos, para garantizar así el gradual incremento de las ganancias o utilidades.

El beneficio económico es un término utilizado para designar la utilidad que se obtiene de un proceso o actividad económica. El beneficio, generalmente, se calcula como los ingresos totales menos los costos totales de producción y distribución, incluyendo los gastos generales y de administración, los gastos materiales y los servicios comprados. Se mide a través del valor agregado bruto y su ejecución en relación a la desagregación mensual del plan técnico económico en los CPL.

- Gastos totales.
- Promedio de trabajadores: Es el promedio de trabajadores contemplado que debían laborar en el año. Es necesario conocer el movimiento de fuerza laboral durante ese período
- Salario medio.
- Fondo de salario: Representa el total de salario a percibir por los trabajadores planificados en el año.
- Producción mercantil: Es la base sobre la que se desarrolla la producción. A pesar de que sus rasgos fundamentales son inherentes al capitalismo, se utiliza este indicador como medida de valor en las entidades siendo el medidor entre el valor de la producción terminada o la mercancía comercializada y los costos de producción o de ventas.
- Valor agregado bruto: En términos económicos, el valor agregado es el valor adicional que adquieren los bienes y los servicios al ser transformados durante el proceso productivo. En la economía empresarial, el valor agregado bruto es la diferencia entre el importe de las ventas de la empresa, entendida como tal el valor de la producción terminada y los costos directos incurridos en su producción, así como los gastos materiales y los servicios contratados.

Se le llama bruto porque no se contabilizan la variación de los inventarios ni la depreciación de capital.

- Productividad: Es la relación entre la producción obtenida por un sistema productivo y los recursos utilizados para obtener dicha producción. La productividad debe ser definida como el indicador de eficiencia que relaciona la cantidad de producto utilizado con la cantidad de producción obtenida. Es el grado de utilización efectiva de cada elemento de producción. La mejora de la productividad se obtiene innovando en la tecnología, la organización, los recursos humanos, las relaciones laborales, las condiciones de trabajo, la calidad y otros elementos que se consideren pertinentes. A nivel de análisis empresarial, la productividad se calcula a partir de la división entre el valor agregado bruto y el promedio de trabajadores del período que se esté analizando.
- Correlación relación salario medio productividad: La productividad del trabajo debe crecer en mayor proporción que el salario medio. Existen dos formas generales de pago salarial: por tiempo trabajado y por rendimientos. La relación entre el salario medio y la productividad se calcula a partir del resultado de dividir el salario medio entre la productividad obtenida. La correlación, sin embargo, a partir de los mismos indicadores realiza un análisis comparativo entre períodos de tiempo anuales.

Procedimientos de contratación

En el proceso de adquisición, para el contrato con los suministradores se tiene en cuenta:

- Cantidades: Las cantidades de materias primas serán planificadas y solicitadas a los suministradores de forma tal que se garantice la producción de las formulaciones establecidas en el cuadro básico y las que conforman el plan de producción de medicina natural y tradicional de los CPL. Estas cantidades estarán en correspondencia al objeto del contrato. Los plazos de entrega establecidos, dependerán del plan real planificado para el período enmarcado y se definirán a solicitud del comprador en directo acuerdo a la disponibilidad del suministrador. La planificación y solicitud de las cantidades de materias primas es una responsabilidad de la empresa, pero el CPL debe apoyar dicha actividad teniendo en cuenta una serie de factores que la condicionan:
 - Capacidad de almacenamiento.
 - Cantidades de materias primas establecidas en las formulaciones de cada producto planificado según los documentos regulatorios.
 - Partes de la planta medicinal a utilizar y la forma en que los suministradores la comercializan.
 - Posibles mermas en el proceso de producción. Deben estar contemplados dentro de las normas de consumo.

- Debe establecerse un sistema de conciliaciones periódicas con los suministradores para garantizar el cumplimiento de lo contratado.
- Fechas o plazos de entrega: Las fechas de entrega deben ser precisas y detalladas. Obligatoriamente los contratos con los suministradores deben incluir el horario de entrega que coincidirá con el horario laborable de la entidad. El incumplimiento de la entrega pactada puede conllevar a penalidades en el porcentaje del pago por mora, estadía o sobrestadía.
 - Parámetros de calidad: Los suministradores garantizarán que las materias primas adquiridas por los CPL, cumplan con los parámetros de calidad normados para su comercialización. Todos estos requisitos deben aparecer plasmados en el certificado de calidad emitido por el suministrador, en el momento de entregar la materia prima al CPL. Para ello remitirse al capítulo "Materia prima" del presente manual.
 - Precios: Debe especificarse en el contrato el listado oficial de precios aprobado para la masa vegetal o, tomando en cuenta las nuevas disposiciones de los lineamientos económicos, utilizar precios convenidos entre las partes en la medida en que sea factible su aplicación, así como el monto del mismo para el año en curso tomando como referencia el plan técnico de producción previsto para el año, luego de pactadas y conciliadas con el suministrador. Se debe anexar al contrato cualquier modificación en los precios, ya que esto afectaría el cumplimiento del plan técnico económico previsto por los CPL para el año corriente, por cuanto un incremento de los precios conllevaría a un aumento en los costos directos y, por ende, en el costo de la producción terminada.
 - Condiciones mínimas de la transportación para garantizar la calidad: La transportación de la masa vegetal debe llevarse a cabo en momentos en que las condiciones medioambientales sean favorables y la carga debe estar protegida para evitar la exposición a situaciones drásticas como la lluvia y el sol. Los medios utilizados para el transporte de cantidades a granel de materias vegetales hacia el centro de producción deben limpiarse adecuadamente y así se hará cada vez, entre la descarga y una nueva carga.

Proceso de comercialización

El CPL contrata directamente a terceros mediante un contrato que respeta todas las normas jurídicas establecidas. Como no se cuenta con un asesor jurídico, la redacción del contrato y su control son monitoreados por el consultor o asesor jurídico de la empresa.

Las entregas a terceros se realizan siempre en transporte del cliente, pues los CPL carecen de estos medios. En el contrato se detallan las condiciones de entrega, así como el sistema de quejas y condiciones de pago.

Para las ventas a terceros se deben considerar los siguientes aspectos:

- Cantidades: Las cantidades de productos terminados serán solicitadas por los clientes, tomando en cuenta sus necesidades para el año. La empresa incorporará estas nuevas solicitudes al plan de producción de medicina natural y tradicional, desglosando estas cantidades por cada CPL, las que estarán en correspondencia con su disponibilidad, luego de analizado el plan de producción, la morbilidad poblacional que demandan las redes de farmacias y otras dependencias del MINSAP, así como las cantidades contratadas previamente con la agricultura.
La empresa realiza conciliaciones periódicas con los suministradores en las cuales la participación de los CPL resulta de suma importancia.
- Fechas y plazos de entrega: Los plazos de entrega establecidos dependerán del plan real planificado para los diferentes períodos y se definirán a solicitud del cliente en directo acuerdo a la disponibilidad de los CPL.
- Precios: Debe incluirse en el contrato el listado oficial de precios aprobado para los productos de medicina natural y tradicional, así como su monto para el año en curso. Se debe definir contractualmente como se colegiaría cualquier cambio en los precios, debido a que pueden reevaluarse los costos de los CPL y proceder a efectuar nuevas fichas de costo que provocarían cambios en los precios de estos productos.
- Condiciones de entrega: Se deben tomar las precauciones necesarias durante la distribución por parte de los CPL y la transportación (por parte del cliente) si el producto medicinal herbario lo requiere, a fin de que no se exponga a condiciones desfavorables que pudieran afectarlo y perder su calidad. Es necesario recordarle al cliente que tiene como compromiso mantener las condiciones ideales de conservación de los productos de MNT según establecen sus normas de almacenaje.
- Quejas, reclamaciones o devoluciones: El sistema de quejas debe estar previamente establecido mediante un procedimiento que debe incluir una persona, con experiencia en los aspectos específicos del control de la calidad de los productos terminados herbarios que sea la encargada de recibir, coordinar las investigaciones y tomar las acciones correctivas necesarias cuando se presente una queja o reclamación de un producto. Los CPL deberán consignar un certificado de calidad expedido por el laboratorio de control que acredice dicha producción.
- Condiciones de pago: El pago de las producciones vendidas debe tener como tope 30 días naturales a partir de la fecha de recibida la mercancía por el cliente.

Ficha de formación de precios

El proceso de planeación reviste especial importancia para las organizaciones, constituyendo un poderoso instrumento de control que influye en la toma de decisiones.

Las fichas de formación de precios se pueden clasificar en atención a su momento de confección, en función al criterio de los especialistas y a los fines que se persiguen. Por tanto, de acuerdo a los objetivos en el cálculo de producción pueden clasificarse de diferentes maneras, pero en el caso de los CPL se utilizará la ficha de costo planificada ya que esta es la que se utiliza para la formación de precios, pues estos se determinan a partir del costo y gastos que según norma se requieren para elaborar un producto determinado. Debe tomarse en cuenta el establecimiento de las normas de consumo material y de trabajo para los diferentes productos en sus fases o etapas de fabricación, la delimitación correcta de los gastos directos e indirectos agrupados en las partidas de costo correspondientes y la determinación de las cuotas de aplicación de los gastos indirectos de cada producto.

Su estructura y contenido muestran el desglose de los gastos por partida directa e indirecta del costo de producción de una unidad de producto, contemplándose las normas de consumo y de trabajo físico y valor para las partidas directas y las cuotas de aplicación y su base unitaria para las partidas indirectas.

Los centros de costos directos son aquellos en los que se registran los gastos relacionados directamente con el producto de medicina natural y tradicional a producir. Por otra parte, los centros de costos indirectos son aquellos en los que se registran gastos que por sus características no pueden ser identificados directamente con el producto. Se pueden clasificar en dos tipos: gastos indirectos que se generan a nivel de la institución (generales), y los que se originan a nivel de cada área productiva.

Es así que los gastos indirectos generales son los que se controlan por las áreas no productivas y tienen incidencia común sobre todas las áreas productivas. Entre ellos pueden citarse los gastos de administración, mantenimiento y control de la calidad.

Estos gastos se distribuyen de forma inmediata entre los centros de costos directos, sin pasar por aquellos que agrupan los gastos indirectos propios, de manera tal que se evite una innecesaria doble distribución para llevarlos a los centros de costos directos.

Los gastos indirectos generales se llevan por redistribución o prorrato a los centros de costos directos de todas las áreas que reciben servicios. En el caso específico de los gastos de dirección de la organización, estos se distribuyen entre los centros de costos directos. Los gastos indirectos propios son aquellos que controlan las áreas productivas, que se cargan a centros de costos indirectos identificados con ellas, para evitar su distribución entre áreas que no guarden relación con esos gastos y ganar así en precisión en el cálculo del costo. Dentro de estos gastos clasifican la energía consumida por el área, el gasto por consumo de materiales auxiliares y la depreciación.

Clasificación de los gastos

Con la finalidad de garantizar la organización del registro, cálculo y análisis de los costos de producción, de manera que se pongan de manifiesto las reservas para reducir los costos y se facilite el cálculo económico en la organización, se hace necesaria la agrupación de los gastos en grupos semejantes entre sí u homogéneos, partiendo de determinadas características o parámetros.

Estas características encuentran su expresión en los principios que sirven de base para la clasificación de los gastos, los cuales se detallan a continuación:

- Por la responsabilidad de su control: Se clasifican en controlables y no controlables. Esta clasificación reviste gran importancia por la vinculación que posee con las áreas de responsabilidad, porque en ellas se definen los gastos que controlará cada área. Los gastos se consideran controlables por un área cuando su dirigente tiene influencia decisiva en su aumento o disminución. Existen también dentro de esta clasificación los gastos parcialmente controlables como son, en el caso de una institución, los gastos originados por concepto de servicio de mantenimiento y control de la calidad, así como los gastos de dirección que reciben las áreas que culminan el proceso de producción. Se denominan parcialmente controlables pues las áreas responden solo por una parte de la significación económica de las desviaciones entre la ejecución real y el comportamiento planificado de los gastos.

En lo referente al mantenimiento, las reparaciones y el control de la calidad, estos departamentos controlan la eficiencia de su labor, considerando el plan y el rendimiento. Finalmente, en el caso de los gastos de dirección de la entidad, la dirección responderá por la ejecución del plan técnico económico, en tanto las áreas terminales de producción lo harán por la medida en que la óptima utilización de las capacidades contribuya al ahorro relativo de los gastos recibidos.

Dentro de los gastos controlables por áreas, se han incluido la depreciación de los activos fijos tangibles y el consumo de energía para el alumbrado y como fuerza motriz de los equipos.

En cuanto al gasto de la energía controlable por áreas es preciso señalar que, aunque no exista un metro contador en cada una, la asignación de este gasto como controlable por áreas ayudará a incentivar el ahorro de energía por área en la institución en su conjunto. Este gasto se considera controlable por las áreas a partir de la distribución del consumo eléctrico de los equipos y para el alumbrado entre ellas.

- Por la incorporación al producto: Se clasifican en directos e indirectos. Los gastos se consideran directos cuando se vinculan directamente con la unidad de producto:
 - Consumo de material productivo.
 - Salarios.
 - Seguridad social.
 - Acceso a bases de datos.

- Servicio de reproducción de documentos.
- Servicio de impresión.
- Servicio de diseño.
- Servicio de edición.
- Otros.

Los gastos indirectos son los que no intervienen directamente en la elaboración del producto. Se determina la cuantía a reconocer en la formación de los precios mediante la aplicación del coeficiente de gastos indirectos aprobado para la actividad a la base utilizada para su determinación, que, por lo general, es el salario de los trabajadores directos en la producción, aunque pueden emplearse otras bases distributivas:

- Energía.
 - Gastos de administración
 - Amortización
 - Reparaciones corrientes
 - Gastos de mantenimiento
- Por su comportamiento con respecto al nivel de actividad: Se clasifican en variables y fijos. Los variables son aquellos que se modifican en la misma proporción que el nivel de actividad; tienden a variar proporcionalmente en su magnitud total y permanecen constantes en su magnitud unitaria. Dentro de este grupo se ubican:
- Materiales que se identifican directamente con la unidad de producción en las áreas productivas.
 - Materiales cuya magnitud total varía en la misma proporción que los respectivos niveles de actividad de mantenimiento y control de la calidad.
 - Energía para el alumbrado y como fuerza motriz de los equipos.
- Los gastos fijos son aquellos cuya magnitud total permanece inalterable con respecto a las variaciones del nivel de actividad, y varían de forma inversamente proporcional a este en su magnitud unitaria. Dentro de ellos se clasifican:
- Todos los gastos del área de administración, excepto los materiales para el mantenimiento y la energía eléctrica.
 - En las áreas productivas y de control de la calidad, los materiales auxiliares, salario y seguridad social de los trabajadores y la depreciación de los activos fijos tangibles.

Elementos y partidas empleados en la elaboración de la ficha de formación de precios

La ficha de formación de precios se utiliza para registrar los gastos que generan la elaboración de los productos. Los elementos y partidas empleados para confeccionarla son:

- Materias primas y materiales:

- Consumo de material productivo.
- Materiales de oficina.
- Otros.
- Materiales auxiliares:
 - Para el mantenimiento.
 - Para el aseo y limpieza.
 - Piezas y repuestos.
 - Otros.
- Combustibles.
- Energía:
 - Consumo de electricidad.
- Salarios:
 - Salarios del personal.
 - Descanso retribuido.
- Seguridad social:
 - Contribución a la seguridad social.
 - Pagos por seguridad social.
- Amortización.
- Otros gastos monetarios:
 - Dietas de personal.
 - Alimentos.
 - Gastos de telefonía.
 - Gastos de correo electrónico.
 - Gastos de correo postal.
 - Acceso a bases de datos.
 - Adquisición de literatura.
 - Servicio de reproducción de documentos.
 - Reparaciones corrientes.
 - Servicios de transporte.
 - Gastos de viajes.

Se clasifican, además, teniendo en cuenta su surgimiento y destino en partidas. Este es un concepto económico asociado al costo. Incluye los gastos de los elementos que forman parte del costo, con el objetivo de identificarlos con el lugar donde se originan. Posibilitan el cálculo del costo total y unitario, sea planificado o real, lo que permite confeccionar la ficha de costo.

La formación de las partidas de materias primas y materiales, así como de salarios y seguridad social, se efectúa a partir de los gastos acumulados en los elementos o subelementos correspondientes, dentro de los centros de costos directos.

La formación de las partidas de gastos indirectos de producción y de gastos generales de dirección, se obtienen como resultado de la distribución entre los

centros directos de los gastos acumulados en los centros indirectos del mismo nombre, excepto la partida de mantenimiento y explotación de equipos, que se forma por los gastos asignados a los centros de costos directos, a partir de la distribución de los acumulados en el centro de costos de mantenimiento y reparaciones, que incluye también la depreciación acumulada en los centros de costos indirectos de las áreas productivas.

Bibliografía

- VII Congreso del PCC. (2016.) *Lineamientos de la política económica y social del Partido y la Revolución. Nos. 5, 7, 11, 13, 15, 20, 248, 253.* La Habana.
- Bueno Campos E., Cruz Roche I., Durán Herrera J.J. (s.f.) *Economía de la empresa. Análisis de las decisiones empresariales.* Pirámide. Ed. Pirámide.
- Casanova, F. (2002) *Formación profesional, productividad y trabajo decente. Boletín No. 153.* Cinterfor Montevideo
- Castro Ruz, F. (1998) *Periódico especial El economista.* Edición Memorias. La Habana.
- Franco Cañellas, C. (2002) *Educación económica 4.*
- MEP-MFP (2005) *Resolución conjunta No. 1* La Habana.
- MFP (1999) *Resolución No. 21.* La Habana.
- MFP (2013) *Resolución No. 38.* La Habana.
- MFP (2015) *Resolución No. 235.* La Habana.
- Mertens, L. (mayo-agosto de 1998). *La medición de la productividad como referente ente de la formación-capacitación boletín No. 143. Productividad y formación.* Cinterfor Montevideo
- Saari, S. (2006). *Productivity. Theory and measurement in business.* Finland: European Productivity Conference.
- Todaro, M. (1997). *Economic development.* 6th edition. Londres y New York: Longman.

Control interno

Objetivo, alcance y responsabilidades

Objetivo y alcance: El objetivo de este capítulo es establecer una guía de autocontrol como herramienta de dirección y control interno a todos los CPL, la cual le permitirá conocer las fortalezas y debilidades del sistema de control interno de la institución y le servirá como base para la actualización del plan de prevención de riesgos cada vez que sea objeto de aplicación. Se establece para su aplicación como mecanismo de control interno que permita mayores acciones de control de todos los elementos, sean contables o no en lo relacionado con el funcionamiento de los CPL.

Responsabilidades: El administrador de los CPL, de conjunto con el resto de los directivos del centro y el asesoramiento indispensable del área económica, será el encargado de chequear con la frecuencia que se defina en el cronograma de la implementación de la resolución No. 60 de la Contraloría General de la República (CGR) la frecuencia de aplicación de la guía de autocontrol. De igual manera, este colectivo será el encargado de su readecuación en dependencia de las características intrínsecas a cada CPL.

Los administradores de los CPL serán los encargados de chequear que las deficiencias detectadas luego de la aplicación de la guía de autocontrol, sean recogidas como parte del plan de prevención y sean objetos de chequeo y seguimiento por parte del comité de prevención y control.

Equipamientos y materiales

Para los registros y modelajes se necesita todo el material de oficina que permita documentar todos los aspectos establecidos para los procesos, como papel y bolígrafo.

Tomando en consideración que el MINSAP, basado en la resolución No. 60 de la CGR, emitió una guía de autocontrol destinada a las empresas del sector, se readecúa la referida guía a las características de los CPL. Se hace la salvedad que la guía de controles internos que, a continuación, se adjunta, toma en consideración todos los aspectos que deben medirse en los CPL con los niveles a que se aspira. No es un documento rígido, por tanto, en dependencia de las características de cada centro, debe ajustarse a fin de no tener indicadores que no proceden, por ello, se pueden eliminar las columnas.

Guía de controles a verificar

Los CPL deben realizar chequeos internos de sus controles los cuales serán objeto de verificación por los niveles superiores, tomando en consideración los aspectos recogidos en la tabla 6.1

Tabla 6.1. Guía de controles a verificar en los CPL

No.	Aspectos a verificar	Sí	No
Componente ambiente de control			
<i>Planeación</i>			
1.	Tienen identificados los objetivos de trabajo		
	Confeccionaron y utilizan planes de trabajo:		
2.	a. Anual a nivel de entidad y áreas de responsabilidad		
	b. Mensual a nivel de especialistas o grupos de trabajo		
3.	Poseen el cumplimiento de los planes mensuales a nivel de áreas de responsabilidad, y entidad		
4.	Tienen y aplican el plan de seguridad informática con su sistema de control interno		
5.	Aplican y se analiza en los diferentes niveles de la organización el cumplimiento de la planificación estratégica y se adoptan las medidas que corresponden		
6.	Existe el plan técnico económico y el plan de producción desagregado por áreas y por meses		
7.	Los planes y su cumplimiento se conocen y analizan por los dirigentes y trabajadores de las unidades organizativas y áreas		
8.	Existe y se analiza el cumplimiento del plan de ahorro con la participación de los trabajadores		
9.	Existe evidencia de los aspectos tratados en las reuniones del consejo de dirección o consejo económico para el análisis de la ejecución de la planificación estratégica		
<i>Aplicación de guías validación categorización</i>			
10.	Se inspecciona el CPL según la guía establecida y se elaboran y controlan los planes concretos para eliminar las deficiencias detectadas		
11.	Se inspeccionan los laboratorios de control de calidad según la guía establecida y se elaboran y controlan los planes concretos para eliminar las deficiencias detectadas		

Tabla 6.1. (cont.)

No.	Aspectos a verificar	Sí	No
<i>Integridad y valores éticos</i>			
	Tienen elaboradas, actualizadas e implementadas normas o reglas aplicables para el desarrollo de una cultura ética:		
12.	a. El reglamento orgánico interno		
	b. El convenio colectivo de trabajo		
	c. El reglamento disciplinario interno		
13.	Las normas o reglas establecidas para el desarrollo de una cultura ética se divultan a todos los miembros de la unidad		
14.	Están identificados los valores de la unidad		
15.	Los cuadros y dirigentes tienen firmado el código de ética de los cuadros del estado cubano		
16.	Se mantiene la ejemplaridad de los cuadros y dirigentes administrativos		
17.	Se chequea la preparación general de los cuadros y dirigentes administrativos y su vinculación con los demás trabajadores, para lograr una cultura de responsabilidad administrativa y la honradez en todos sus actos		
<i>Idoneidad demostrada</i>			
18.	Está constituido el comité de ingreso		
19.	Hay evidencia del funcionamiento del comité de ingreso		
20.	Se evalúa el procedimiento de selección y aprobación del personal de ingreso		
21.	Se cumple con lo establecido en la legislación, con respecto al período de prueba, para evaluar que el trabajador posee la idoneidad y competencia para el desempeño del cargo que aspira a ocupar		
22.	Están elaborados los planes individuales de capacitación y desarrollo de los trabajadores, a partir de la determinación de las necesidades y los resultados de las evaluaciones		
23.	Los planes mencionados en el punto anterior, se integran en el plan de capacitación y desarrollo de la entidad		
24.	Se evalúa el plan de capacitación, este debe abarcar todas las áreas de trabajo de administración, economía, comercial, logística, producción, laboratorios, etc.		
25.	Se tiene definido algún mecanismo para la preparación de los trabajadores en materia de control interno		

Tabla 6.1. (cont.)

No.	Aspectos a verificar	Sí	No
26.	Están establecidos los requisitos de idoneidad que deben cumplir los diferentes cargos		
27.	Tienen instrumentados los procedimientos para determinar la idoneidad demostrada de los trabajadores		
28.	Se realiza la evaluación de los dirigentes, técnicos, administrativos, de servicios y operarios		
29.	Los métodos y estilos de dirección que aplica la unidad están encaminados a crear una atmósfera de confianza mutua, basada en la difusión de una información veraz, la comunicación adecuada, la delegación de funciones y técnicas de trabajo participativo y cooperativo, dirigido a aumentar el sentido de pertenencia, el desempeño eficaz y el logro de los objetivos institucionales		
30.	Existe una adecuada comunicación entre los diferentes niveles de la unidad		
31.	La implementación de técnicas de trabajo se hace de manera participativa y cooperativa		
32.	El personal tiene una actitud receptiva con respecto a los controles en su entorno de trabajo		
33.	Los trabajadores tienen un conocimiento general y completo del sistema de control interno y de la importancia de su contribución al logro de los objetivos organizacionales		
34.	El personal se siente comprometido con los objetivos institucionales		
35.	En los análisis que se realizan en cada área participan los trabajadores para la toma de decisiones		
36.	Existe evidencia de los aspectos tratados en las reuniones, que se realizan con los trabajadores de cada área		
37.	Se promueve constantemente una cultura adecuada sobre el control interno		
38.	Se genera desde la máxima autoridad un ambiente de trabajo coherente con la cultura de control interno		
39.	Se divultan ampliamente al personal las medidas de control interno que se implantan en la unidad		
<i>Estructura organizativa y asignación de autoridad y responsabilidad</i>			
40.	La estructura organizativa permite el logro de los objetivos de la unidad y la aplicación de los controles pertinentes. Ver el organigrama		

Tabla 6.1. (cont.)

No.	Aspectos a verificar	Sí	No
41.	Están establecidas las funciones y tareas de los niveles de dirección y de las unidades organizativas que integran la estructura de la entidad		
42.	Están diseñados los procesos y flujos con las guías para su verificación para cada área organizativa, dirección y departamento		
43.	Poseen el manual de organización y funciones de la entidad y de las unidades subordinadas		
44.	Se mantienen actualizados los documentos relativos a: a. Plantilla aprobada y cubierta b. Estructura organizativa c. Contenido real de los puestos de trabajo		
45.	Los cuadros, dirigentes, funcionarios y trabajadores designados cuentan con las resoluciones de nombramientos		
46.	Existe una adecuada relación jerárquica entre los puestos de trabajo		
47.	Se supervisa el trabajo y los resultados de los subordinados a los cuales se les delegó autoridad		
<i>Políticas y prácticas en la gestión de recursos humanos</i>			
48.	Se cumple la norma cubana 3001 del sistema de gestión integrado de capital humano		
49.	Cuenta la unidad con un registro de personal donde se controlan los aspirantes interesados en ingresar a la entidad para ocupar cargos		
50.	Cuenta la unidad con un procedimiento documentado para el proceso de selección de los trabajadores		
51.	Se cumple con las prioridades a tener en cuenta, en el proceso de selección, en correspondencia con la política de empleo aprobada		
52.	Está elaborado el programa de acogida a los nuevos trabajadores, que garantice su iniciación laboral y desarrollo		
53.	Se cumplen las normativas establecidas para la contratación del personal		
54.	Está elaborado y aprobado, por el nivel correspondiente, el reglamento donde se definen los trabajadores y áreas que abarca el sistema de estimulación material que se utiliza y el procedimiento para su aplicación		

Tabla 6.1. (cont.)

No.	Aspectos a verificar	Sí	No
55.	<p>Se mantienen actualizados, localizables y correctamente archivados, los documentos de administración del capital humano que se detallan a continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Plantilla de cargos b. Convenio colectivo de trabajo c. Reglamento disciplinario interno d. Expediente laboral del trabajador y las hojas resumen e. Acta de elección de los órganos de justicia laboral de base f. Acta de creación del comité de ingreso o del órgano similar con diferente denominación g. Levantamiento de riesgos y programa de prevención, relacionados con la seguridad y salud en el trabajo h. Plan de capacitación y desarrollo i. Sistemas de pago aprobados y sus reglamentos j. Reglamentos de la estimulación material y moral k. Actas de las inspecciones y autoinspecciones laborales 		
	Componente gestión y prevención de riesgos		
	<i>Identificación de riesgos y detección del cambio</i>		
56.	Se verifica que tienen el compendio de documentos de prevención		
57.	Están identificados los procesos, subprocesos y actividades por cada área y en la unidad en general		
58.	Están identificados los riesgos internos y externos que afectan el cumplimiento de los objetivos y metas de la unidad, por cada proceso, subproceso y actividad; que se desarrollan en las áreas de trabajo. Particularmente en los relacionados con la administración de recursos humanos, materiales y financieros		
59.	Están identificadas las oportunidades, amenazas, fortalezas y debilidades por cada área y en la unidad en general		
	<i>Determinación de los objetivos de control</i>		
60.	Están determinados los objetivos específicos a controlar para cada uno de los riesgos dejando evidencia documental del proceso		

Tabla 6.1. (cont.)

No.	Aspectos a verificar	Sí	No
<i>Plan de prevención de riesgos</i>			
61.	Está elaborado y se aplica el plan de prevención de riesgos a partir del diagnóstico realizado		
62.	Los trabajadores de las áreas conocen el plan de preventión de riesgos		
63.	Se revisa el cumplimiento de las medidas del plan de prevención de riesgos en la fecha en que corresponde su verificación		
64.	Se analiza y actualiza el plan de prevención de riesgos con la participación de los trabajadores. Evidencias		
65.	Se discute el cumplimiento de las tareas del plan en los consejos económicos		
66.	Se modifican los controles establecidos, a partir del seguimiento y evaluación de la variación de los riesgos		
<i>Componente actividades de control</i>			
<i>Coordinación entre áreas, separación de tareas, responsabilidades y niveles de autorización</i>			
67.	Están asignadas a personas diferentes, las tareas y responsabilidades esenciales, relativas al tratamiento, autorización, registro y revisión de las transacciones que representen manejo de recursos materiales y financieros y demás operación económicas y actividades que beneficien a terceros, para que no se afecte la división de funciones y la contrapartida		
68.	Está definida la relación entre los diversos puestos de trabajo, por cada área		
69.	Se adoptan medidas cuando se detectan deficiencias y violaciones, fijando la responsabilidad en quien corresponda		
70.	Están identificados los responsables colaterales, cuando se detectan deficiencias y violaciones en los controles realizados		
<i>Documentación, registro oportuno y adecuado de las transacciones y hechos</i>			
71.	Están sustentadas documentalmente las operaciones tanto administrativas como contables, que realiza la entidad		
72.	Están establecidos los mecanismos de aprobación, autorización, supervisión y evaluación de cada proceso, subproceso, actividades y transacciones		

Tabla 6.1. (cont.)

No.	Aspectos a verificar	Sí	No
73.	Tienen definidas las firmas autorizadas para las diferentes operaciones de la unidad		
74.	Existe evidencia documental de la aprobación por quien corresponda, de los usuarios con acceso a los sistemas contables-financieros		
75.	Se ha habilitado un expediente que contenga los documentos donde se muestren los resultados de las acciones de control realizadas, incluidas las auditorías, inspecciones, comprobaciones y verificaciones que realicen las entidades facultadas para ello, así como los planes de acción adoptados para erradicar las infracciones señaladas y referencia a las medidas disciplinarias, administrativas o de otro tipo aplicadas en respuesta a las acciones de control		
76.	Existen diferencias entre el balance de comprobación al cierre de cada mes, con los documentos, submayores y cuentas correspondientes		
77	Los hechos económicos se registran de acuerdo con lo que establece la legislación vigente <i>Acceso restringido a los recursos, activos y registros</i>		
78.	Tienen mecanismos de seguridad para proteger los recursos, activos, registros y comprobantes		
79.	Están identificadas las personas autorizadas para acceder a los recursos, activos, registros y comprobantes y estas tienen firmadas las actas de responsabilidad		
80.	Los activos de valor están debidamente registrados y periódicamente se cotejan las existencias físicas con los registros contables para verificar su coincidencia		
81.	Se tiene en cuenta el nivel de vulnerabilidad del activo para establecer la frecuencia de su comprobación <i>Rotación del personal en las tareas claves</i>		
82.	Existe un plan de rotación del personal que tiene a cargo las tareas con mayor probabilidad de comisión de irregularidades <i>Indicadores de rendimiento y de desempeño</i>		
83.	Están establecidos indicadores para medir el rendimiento de cada proceso, subprocesso, actividad, el cumplimiento del plan, las tareas, los recursos, los servicios, las metas y objetivos		

Tabla 6.1. (cont.)

No.	Aspectos a verificar	Sí	No
84.	Están establecidos indicadores para medir el desempeño del personal		
85.	Están definidos los indicadores para el control de la actividad de seguridad y salud en el trabajo		
Componente información y comunicación			
<i>Contenido, calidad y responsabilidad</i>			
86.	La información que se brinda tiene el detalle adecuado, posee valor para la toma de decisiones, es correcta, actualizada, oportuna y suficiente		
87.	La información que se genera en la unidad permite a los dirigentes y demás trabajadores cumplir sus obligaciones y responsabilidades		

Bibliografía

- Contraloría General de la República (2011). *Resolución No. 60*. La Habana.
MINSAP (2009). *Guía validación categorización de los CPL*. MINSAP: La Habana.
MINSAP (2009). *Guía validación categorización de los laboratorios de control de la calidad*. MINSAP: La Habana.

La utilización de medicamentos elaborados a partir de productos naturales ha tomado gran auge a nivel internacional por su demostrada inocuidad y eficacia. En Cuba esta práctica se ha generalizado con mayor pujanza a partir de los años 90 del pasado siglo en respuesta a las necesidades de la población y a la carencia de los medicamentos convencionales.

Fitofármacos y apifármacos. Manual de normas y procedimientos para centros de producción local tiene como misión elevar el nivel científico-técnico y económico de los centros de producción local para garantizar que se elaboren productos nacionales con eficacia, eficiencia, calidad e inocuidad. Es un texto dirigido, fundamentalmente, a los profesionales que laboran en estos centros, pero el libro también resultará de utilidad para la enseñanza en las carreras de nivel técnico y universitario relacionadas con las ciencias farmacéuticas.

La obra cuenta con un colectivo de autores dirigido por Daisy Cruz Arzola, especialista del Departamento de Servicios Farmacéuticos de la Dirección de Medicamentos y Equipos Técnicos del MINSAP. Ingeniera Química, Máster en Ciencias Químicas e Investigadora Auxiliar, Daisy Cruz Arzola ha sido autora principal de otras obras sobre fitofármacos y apifármacos, y sobre la recuperación de materias primas.

