

**NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.**

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 13, apartado A, fracción I, 17 bis, fracción III, 194, 194 Bis, 195, 197, 198, fracción I, 201, 210, 212, 213, 214, 257, 258, 259, 260, 261 y 282 Bis de la Ley General de Salud; 3, fracción XI, 38, fracción II, 40, fracciones I, V, XI y XII, 41, 43, 47, fracción IV y 52 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 28 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 9, 10, 11, 15, 100, 102, 109 y 111 del Reglamento de Insumos para la Salud; 2, apartado C, fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 3, fracciones I, literales b y I y II, 10, fracciones IV y VIII del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, y

**CONSIDERANDO**

Que en cumplimiento a lo previsto en el artículo 46, fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, el Subcomité de Insumos para la Salud, presentó el 5 de marzo de 2013, al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma;

Que con fecha 15 de marzo de 2013, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47, fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el Proyecto de la presente Norma, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario;

Que con fecha previa, fue publicada en el Diario Oficial de la Federación, la respuesta a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, en los términos del artículo 47, fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, y

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, he tenido a bien expedir y ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

**ÍNDICE**

1. Objetivo y campo de aplicación.
2. Referencias.
3. Definiciones.
4. Símbolos y abreviaturas.
5. Documentación.
6. Sistema de gestión de calidad.
7. Personal.
8. Instalaciones y equipo.
9. Validación y calificación.
10. Sistemas de fabricación.
11. Devoluciones.
12. Liberación de producto terminado.
13. Control de calidad.
14. Retiro de producto del mercado.
15. Contratistas.
16. Destino final de residuos.
17. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.
18. Bibliografía.
19. Observancia.
20. Vigencia.
21. Apéndice A (Normativo). Áreas de fabricación.

## PREFACIO

En la elaboración de esta Norma participaron las siguientes instituciones y organismos:

SECRETARÍA DE SALUD.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Facultad de Química.

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACIÓN.

Sector médico.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, A.C.

ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA, A.C.

COLEGIO NACIONAL DE QUÍMICOS FARMACÉUTICOS BIÓLOGOS MÉXICO, A.C.

PRODUCCIÓN QUÍMICO FARMACÉUTICA, A.C.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS, A.C.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE INDUSTRIAS DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA, A.C.

ASOCIACIÓN NACIONAL DE FABRICANTES DE MEDICAMENTOS, A.C.

### 1. Objetivo y campo de aplicación

#### 1.1 Objetivo.

Esta Norma establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación.

#### 1.2 Campo de aplicación.

Esta Norma es de observancia obligatoria, para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación, así como los laboratorios de control de calidad, almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.

### 2. Referencias

Para la correcta aplicación de esta Norma, es necesario consultar las siguientes normas oficiales mexicanas o las que las sustituyan:

**2.1** Norma Oficial Mexicana NOM-002/1-SCT/2009, Listado de las sustancias y materiales peligrosos más usualmente transportados, instrucciones y uso de envases y embalajes, recipientes intermedios para graneles (RIG S), grandes envases y embalajes, cisternas portátiles, contenedores de gas de elementos múltiples y contenedores para graneles para el transporte de materiales y residuos peligrosos.

**2.2** Norma Oficial Mexicana NOM-002-SEMARNAT-1996, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado urbano o municipal.

**2.3** Norma Oficial Mexicana NOM-005-STPS-1998, Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas.

**2.4** Norma Oficial Mexicana NOM-020-STPS-2011, Recipientes sujetos a presión, recipientes criogénicos y generadores de vapor o calderas - Funcionamiento - Condiciones de Seguridad.

**2.5** Norma Oficial Mexicana NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías.

**2.6** Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.

**2.7** Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

**2.8** Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.

**2.9** Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.

**2.10** Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.

**2.11** Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

**2.12** Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

**2.13** Norma Oficial Mexicana NOM-241-SSA1-2012, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos.

**2.14** Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.

### **3. Definiciones**

Para efectos de esta Norma, se entiende por:

**3.1 Acabado sanitario**, a la terminación que se le da a las superficies interiores de las áreas con la finalidad de evitar la acumulación de partículas viables y no viables y facilitar su limpieza.

**3.2 Acción correctiva**, a las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.

**3.3 Acción preventiva**, a las actividades que son planeadas y ejecutadas, para eliminar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia.

**3.4 Acuerdo técnico**, al documento en el que se formalizan las condiciones en que serán llevadas a cabo actividades o servicios prestados entre las partes y en el que se describen claramente las obligaciones y responsabilidades de cada una de ellas.

**3.5 Adiestramiento**, a las actividades encaminadas a generar o desarrollar habilidades en el personal.

**3.6 Agentes adventicios**, a los microorganismos contaminantes de un cultivo celular y/o de los materiales de partida de origen animal (mycoplasmas-espiroplasmas, rickettsias, virus, priones u otras formas moleculares) que se introducen de manera no intencional dentro del proceso de fabricación y que potencialmente pueden contaminar células procarióticas o eucarióticas usadas en la producción.

**3.7 Almacenamiento**, a la conservación de insumos, producto a granel y terminado en áreas con condiciones establecidas.

**3.8 Análisis de riesgo**, al método para evaluar con anticipación los factores que pueden afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y producto.

**3.9 Área**, al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

**3.10 Área aséptica**, al área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficies y medio ambiente.

**3.11 Área autocontenida**, al área completa y separada en los aspectos de operación, incluyendo flujos de personal y equipos. Esto incluye barreras físicas, así como sistemas de aire independientes, aunque no necesariamente implica dos edificios distintos ni separados.

**3.12 Aseguramiento de calidad**, al conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el objeto de brindar la confianza, de que un producto o servicio cumple con los requisitos de calidad especificados.

**3.13 Auditoría**, al proceso sistemático, independiente y documentado para obtener evidencias y evaluarlas de manera objetiva con el fin de determinar el nivel en que se cumplen los criterios establecidos.

**3.14 Autocontención**, al conjunto de condiciones físicas y operacionales que evitan la liberación de partículas de alto riesgo al exterior, lo cual incluye barreras físicas, colectores y sistemas de aire independientes y dedicados, así como el tratamiento de efluentes de aire, agua y materiales antes de su disposición final.

**3.15 Banco Celular de Trabajo**, al que se prepara de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas de cultivar el Banco Celular Maestro bajo condiciones de cultivo definidas.

**3.16 Banco Celular Maestro**, a la alícuota de una colección celular que en su desarrollo ha sido preparada de las células clonadas bajo condiciones definidas, contenida dentro de múltiples envases y almacenada bajo condiciones específicas.

**3.17 Bar**, a la unidad de medición de presión equivalente a 100 kPa o a un millón de barias, aproximadamente igual a una atmósfera.

**3.18 Biocarga**, al nivel y tipo de microorganismos que pueden estar presentes en cualquiera de los elementos de la fabricación (insumos, instalaciones, personal, entre otros).

**3.19 Bioseguridad**, al conjunto de medidas y acciones orientadas a la protección del personal, comunidad y medio ambiente para el manejo de agentes que representan un riesgo a la salud. Se clasifica en los siguientes niveles:

**3.19.1 Nivel 1 de Bioseguridad.** Está caracterizado por un nivel básico de contención sin barreras especiales primarias y secundarias, en el que se manipulan agentes bien caracterizados que no representan un riesgo potencial para el personal y el ambiente.

**3.19.2 Nivel 2 de Bioseguridad.** Es aquel en el que se manipulan agentes que representan un peligro moderado para el personal y el ambiente, el acceso debe ser restringido cuando el trabajo se esté llevando a cabo y debe llevarse a cabo en cabinas de bioseguridad u otros equipos de contención física.

**3.19.3 Nivel 3 de Bioseguridad.** Se aplica para el manejo de agentes patógenos letales que pueden causar enfermedades graves o potencialmente mortales. Todas las operaciones deben llevarse a cabo dentro de cabinas de bioseguridad u otro sistema cerrado. Las áreas deben tener características especiales de diseño que permitan el acceso controlado, la descontaminación previa de materiales y evitar la liberación de aerosoles al exterior.

**3.19.4 Nivel 4 de Bioseguridad.** Se utiliza cuando se manipulan agentes peligrosos y exóticos que presentan un riesgo elevado y potencialmente mortal, no existen vacunas o tratamientos disponibles; representan un riesgo grave al personal, comunidad y ambiente. Todas las operaciones deben ser llevadas a cabo en cabina de bioseguridad clase III, o en cabina de bioseguridad clase II en combinación con uso de traje presurizado por el personal; el edificio debe ser independiente o ser una zona aislada, el suministro de aire debe ser dedicado y el aire debe ser descontaminado previamente a su salida; todos los materiales utilizados deben ser descontaminados previo a su salida y el personal debe cambiarse de ropa y ducharse antes de salir.

**3.20 Bioterio**, al conjunto de instalaciones, muebles e inmuebles destinados al alojamiento y manutención de animales de laboratorio durante una o varias de las fases de su ciclo vital; esto es, nacimiento, desarrollo, reproducción y muerte.

**3.21 Buenas prácticas de fabricación**, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso.

**3.22 Buenas prácticas de laboratorio**, al conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.

**3.23 Cabezal múltiple (manifold)**, al equipo o aparato diseñado para permitir el venteo, vacío o llenado sincronizado de uno o más contenedores de gas.

**3.24 Calibración**, a la demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.

**3.25 Calidad**, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

**3.26 Calificación**, a la realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar que los equipos, sistemas críticos, instalaciones, personal y proveedores cumplen con los requerimientos previamente establecidos, la cual debe ser concluida antes de validar los procesos.

**3.27 Calificación de desempeño**, a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

**3.28 Calificación de diseño**, a la evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.

**3.29 Calificación de instalación**, a la evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.

**3.30 Calificación de operación**, a la evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.

**3.31 Certificado de análisis**, al resumen de los resultados obtenidos de las determinaciones efectuadas a muestras de productos, materias primas, materiales o cualquier otro insumo, que incluya las referencias de los métodos de análisis o de prueba utilizados y la determinación del cumplimiento a especificaciones previamente establecidas, avalado por la persona autorizada.

**3.32 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación**, al documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

**3.33 Condiciones dinámicas**, a aquellas en donde la instalación se encuentra funcionando en el modo operativo definido y con el número especificado de personal.

**3.34 Condiciones estáticas**, a aquellas en las que el sistema de aire se encuentra operando, con el equipo de producción completo e instalado, sin personal presente.

**3.35 Conexión de acoplamiento de cilindros**, a la unión roscada de la válvula del cilindro, que acopla y conecta un tubo o manguera flexible o un regulador de presión al cilindro, evitando errores en el intercambio en el uso de gases.

**3.36 Contaminación**, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

**3.37 Contaminación cruzada**, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de un proceso o producto diferente.

**3.38 Contaminante**, a las impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, presentes en un insumo, producto intermedio y/o producto terminado.

**3.39 Contenedor de gas medicinal**, al envase diseñado para contener gas a presión en forma de gas comprimido, licuado o líquido criogénico y se pueden clasificar en tres grupos: cilindro, termo (dewar) y tanque de almacenamiento.

**3.40 Control de cambios**, a la evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

**3.41 Control en proceso**, a las verificaciones realizadas durante la fabricación para el seguimiento, y de ser necesario, ajuste del proceso.

**3.42 Criterios de aceptación**, a las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.

**3.43 Cuarentena**, al estado de los insumos y productos que impiden su disposición para una etapa posterior y/o liberación y que puede evidenciarse a través de la separación física u otros medios.

**3.44 Desviación o no conformidad**, al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

**3.45 Documentos maestros**, a los documentos autorizados que contienen la información para realizar y controlar las operaciones de los procesos y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

**3.46 Eficacia**, al grado en que una intervención o tratamiento origina un resultado esperado en ciertas condiciones, medido en el contexto de un Ensayo Clínico o Preclínico Controlado.

**3.47 Envasado**, a la secuencia de operaciones por la cual una forma farmacéutica es colocada en su envase primario.

**3.48 Especificación**, a la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

**3.49 Estudio cegado**, al desconocimiento de pacientes y/o investigadores de si los sujetos están recibiendo las intervenciones en investigación o las de control (o estándar) en un ensayo clínico.

**3.50 Expediente de fabricación de lote**, al conjunto de documentos que demuestran que un lote de producto fue fabricado y controlado de acuerdo al documento maestro.

**3.51 Fabricación**, a las operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.

**3.52 Fecha de caducidad**, a la que indica el fin del periodo de vida útil del medicamento.

**3.53 Fecha de reanálisis**, a la fecha límite para utilizar un fármaco o aditivo; para continuar usándolo deberá ser nuevamente muestreado y analizado con la finalidad de confirmar que continúa cumpliendo las especificaciones de calidad establecidas.

**3.54 Fibra**, a cualquier partícula contaminante con una longitud al menos tres veces mayor que su grosor.

**3.55 Firma electrónica**, a la compilación de datos computacionales o cualquier símbolo o serie de símbolos, ejecutados, adoptados, o autorizados por un individuo para ser legalmente adjuntados y equivalentes a la firma manuscrita del individuo.

**3.56 Gas comprimido**, al que cuando se envasa a presión, es totalmente gaseoso a -50°C.

**3.57 Gas criogénico**, al que se licua a 1.013 bar a una temperatura por debajo de -150°C.

**3.58 Gas licuado**, al que cuando se envasa a presión, es parcialmente líquido (gas en un líquido) a -50°C.

**3.59 Inactivación viral**, a la eliminación de la actividad viral, a través de un método químico o físico.

**3.60 Instalación**, a las áreas, los equipos y los servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.

**3.61 Instructivo de trabajo**, a la descripción detallada, secuencial y específica de una tarea.

**3.62 Insumos**, a todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y productos que se reciben en una planta.

**3.63 Liberación de lote**, al dictamen que indica la disposición del producto a partir de una revisión sistemática para asegurar la calidad desde todos los aspectos, particularmente los de las Buenas Prácticas de Fabricación.

**3.64 Limpieza**, al proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos.

**3.65 Línea celular**, al tipo de población celular con características definidas que se originaron por subcultivos seriados de una población celular primaria.

**3.66 Llenado aséptico simulado**, a la operación de llenado utilizando medio de cultivo en lugar de producto, poniéndolo en contacto con las superficies del equipo, sistemas de cierre, ambiente y operaciones del proceso para reproducir las condiciones de operación.

**3.67 Manual de calidad**, al documento que describe el sistema de gestión de la calidad de acuerdo con la política y los objetivos de la calidad establecidos.

**3.68 Maquila**, al proceso o etapa de un proceso involucrado en la fabricación de un medicamento, realizado por un establecimiento diferente del titular del Registro Sanitario; puede ser nacional, internacional, temporal o permanente.

**3.69 Material impreso**, a cualquier etiqueta, inserto o material de acondicionamiento presente en el producto final.

**3.70 Muestra de retención**, a la cantidad suficiente de materias primas o producto para llevar a cabo dos análisis completos, excepto prueba de esterilidad y pirógenos.

**3.71 Muestra**, a la cantidad de material cuya composición es representativa del lote que va a ser examinado.

**3.72 Número de lote**, a la combinación numérica o alfanumérica que identifica específicamente un lote.

**3.73 Orden de acondicionamiento**, a la copia de la orden maestra de acondicionamiento a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza para el surtido y registro de los materiales para el acondicionamiento de un lote de medicamento.

**3.74 Orden de producción**, a la copia de la orden o fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza para el surtido y registro de los insumos para la producción de un lote de medicamento.

**3.75 Partículas viables**, a cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

**3.76 Peor caso**, a la condición o conjunto de condiciones que abarcan límites y circunstancias superiores y/o inferiores de procesamiento, dentro de procedimientos de operación normalizados, que poseen la mayor oportunidad de falla en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.

**3.77 Periodo de reanálisis**, al tiempo durante el cual un fármaco o aditivo que es conservado en las condiciones indicadas por el fabricante, permanece dentro de las especificaciones de calidad establecidas para su uso.

**3.78 Placebo**, a la muestra que contiene todos los insumos de un producto a excepción del fármaco.

**3.79 Plan maestro de validación**, al documento que especifica la información referente a las actividades de validación que realizará la compañía, donde se definen detalles y escalas de tiempo para cada trabajo de validación a realizar. Las responsabilidades relacionadas con dicho plan deben ser establecidas.

**3.80 Potencia**, a la actividad terapéutica del producto farmacéutico tal como es indicada por pruebas apropiadas de laboratorio o por datos clínicos controlados y desarrollados en forma adecuada.

**3.81 Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento**, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

**3.82 Producción**, a las operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel.

**3.83 Producto a granel**, al producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de su acondicionamiento primario.

**3.84 Producto devuelto**, al producto distribuido que se regresa al establecimiento.

**3.85 Producto intermedio**, al material obtenido durante etapas de la producción antes de convertirse en un producto a granel.

**3.86 Producto semiterminado**, al producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado.

**3.87 Producto terminado**, al medicamento en su presentación final.

**3.88 Programa de monitoreo ambiental**, al establecimiento de una secuencia cronológica de actividades para evaluar el cumplimiento de los parámetros establecidos de partículas viables y no viables en un ambiente controlado.

**3.89 Protocolo**, al plan de trabajo escrito que establece los objetivos, procedimientos, métodos y criterios de aceptación, para realizar un estudio.

**3.90 Purga o venteo**, al proceso de liberación de gas o fluido de un contenedor o sistema de llenado.

**3.91 Queja**, a toda observación proveniente de un cliente, relacionada con la calidad del producto.

**3.92 Rastreabilidad**, a la capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

**3.93 Recuperación**, a someter parte de un lote a una misma etapa del proceso de acondicionamiento, debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

**3.94 Red o cadena de frío**, al conjunto de sistemas logísticos diseñados que comprenden personal, infraestructura, equipos y procedimientos, para mantener los productos en condiciones específicas de temperatura ininterrumpidas, durante su almacenamiento, transporte y distribución.

**3.95 Registro electrónico**, al conjunto de información que incluye datos electrónicos (texto, numérico, gráfico) que es creado, modificado, mantenido, archivado, restaurado o transmitido a través de un sistema computarizado.

**3.96 Registro**, al documento que presenta evidencia de las acciones realizadas para demostrar el cumplimiento de actividades o instrucciones.

**3.97 Rendimiento final**, a la cantidad de producto obtenido al final del proceso con respecto a la cantidad planeada.

**3.98 Rendimiento teórico**, a la cantidad de producto que se espera obtener a través de un proceso, de acuerdo a los cálculos efectuados.

**3.99 Reporte**, al documento de la realización de operaciones, proyectos o investigaciones específicas, que incluye resultados, conclusiones y recomendaciones.

**3.100 Reproceso**, a someter un lote total o parcial, a una etapa previa del proceso validado de fabricación debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

**3.101 Requisito**, a la necesidad o expectativa generalmente implícita u obligatoria.

**3.102 Retrabajo**, a someter un lote total o parcial a una etapa adicional al proceso de producción debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

**3.103 Revisión anual de producto**, al análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa.

**3.104 Robustez**, a la capacidad de un proceso de ser insensible, en cierta medida conocida, a factores que pudieran afectarlo en las condiciones establecidas.

**3.105 Sanitización**, a la acción de eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos, posterior a la actividad de limpieza.

**3.106 Secretaría**, a la Secretaría de Salud.

**3.107 Seguridad**, a la valoración del beneficio que produce un medicamento frente a sus posibles riesgos en un momento dado.

**3.108 Sistema computarizado/computacional**, a cualquier equipo, proceso u operación que tenga acoplada una o más computadoras y un software asociado o un grupo de componentes de hardware diseñado y ensamblado para realizar un grupo específico de funciones.

**3.109 Sistema contenedor cierre**, al conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen a la forma farmacéutica. Incluye tanto al envase primario como al secundario, si este último cumple la función de proporcionar protección adicional al producto.

**3.110 Sistema de gestión de calidad**, a la manera como la organización dirige y controla las actividades asociadas con la calidad.

**3.111 Sistema vector-hospedero**, al elemento genético capaz de introducir ácido desoxirribonucleico y causar su replicación y expresión en una célula hospedera.

**3.112 Sistemas críticos**, a aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos.

**3.113 Transferencia de tecnología**, al proceso sistemático que es seguido para pasar el conocimiento y la experiencia durante el desarrollo y/o comercialización a otra unidad responsable y autorizada. Este proceso incluye la transferencia de documentación y la capacidad demostrada de la unidad receptora del desempeño efectivo de los elementos críticos de la tecnología transferida hasta la satisfacción de todas las partes y cumplimiento de la normativa vigente.

**3.114 Trazabilidad**, a la propiedad del resultado de una medición o del valor de un estándar por la cual ésta puede relacionarse por un material de referencia reconocido a través de una cadena ininterrumpida de comparaciones teniendo todas incertidumbres determinadas. Sus requisitos deben especificarse para un cierto periodo o desde un cierto momento de la partida.

**3.115 Validación**, a la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, basadas en conocimiento del proceso, sistema o método, para demostrar funcionalidad, consistencia y robustez.

**3.116 Validación concurrente**, a la que se realiza durante la fabricación rutinaria de productos destinados a la comercialización.



**3.117 Validación de limpieza**, a la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza para las áreas y equipos usados en la fabricación de medicamentos reduce a un nivel preestablecido los residuos del agente de limpieza y producto procesado.

**3.118 Validación prospectiva**, a la que se concluye previo a la comercialización de los medicamentos.

**3.119 Válvula de retención**, a la que permite el flujo únicamente en un sentido. También llamada válvula antirretorno.

**3.120 Válvula de retención de presión mínima**, a la provista de un sistema antirretorno que mantiene una presión definida (entre 300 a 500 kPa por encima de la presión atmosférica) para impedir la contaminación durante el uso.

#### **4. Símbolos y abreviaturas**

##### **4.1 Símbolos.**

Cuando en esta Norma se haga referencia a los siguientes símbolos, se entenderá:

**4.1.1** % Porcentaje.

**4.1.2** ± Más menos.

**4.1.3** > Mayor que.

**4.1.4** ≤ Menor o igual que.

**4.1.5** ≥ Mayor o igual que.

**4.1.6** °C Grado Celsius.

**4.1.7** kPa kilopascal.

**4.1.8** µm Micrómetro.

**4.1.9** m<sup>3</sup> Metro cúbico.

**4.1.10** mm Milímetro.

**4.1.11** Pa Pascal.

##### **4.2 Abreviaturas.**

Cuando en esta Norma se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

**4.2.1** BCG Vacuna Bacillus de Calmette Guérin.

**4.2.2** BPF Buenas Prácticas de Fabricación.

**4.2.3** BSE Encefalopatía espongiforme bovina (por sus siglas en inglés, Bovine Spongiform Encephalopathies).

**4.2.4** CAPA Acciones correctivas, acciones preventivas (por sus siglas en inglés, Corrective Action and Preventive Action).

**4.2.5** COFEPRIS Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

**4.2.6** EMSF Expediente Maestro del Sitio de Fabricación.

**4.2.7** FEUM Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

**4.2.8** HEPA Filtro de aire de alta eficiencia (por sus siglas en inglés, High Efficiency Particulate Air).

**4.2.9** HR Humedad relativa.

**4.2.10** HVAC Sistema de aire acondicionado y calefacción (por sus siglas en inglés, Heating, Ventilation and Air Conditioning).

**4.2.11** IPP Información para prescribir.

**4.2.12** n.a. No aplica.

**4.2.13** PAT Tecnología analítica de procesos (por sus siglas en inglés, Process Analytical Technology).

**4.2.14** PMV Plan maestro de validación.

**4.2.15** PNO Procedimiento normalizado de operación.

**4.2.16** TSE Encefalopatía espongiforme transmisible (por sus siglas en inglés, Transmissible Spongiform Encephalopathies).

**4.2.17** UFC Unidades formadoras de colonias.

## **5. Documentación**

### **5.1** Generalidades.

**5.1.1** La Gestión de Calidad debe estar soportada con un sistema de documentación y es esencial para evidenciar el cumplimiento de las BPF.

Debe estar escrita en idioma español y puede existir en papel, medios electrónicos o fotográficos.

Todos los documentos deben estar definidos en el sistema de gestión de calidad de la organización, el objetivo de contar con un sistema de documentación es el poder implementar, controlar, supervisar y registrar todas las actividades que impactan la calidad de los medicamentos. Se deben implementar los controles adecuados que aseguren la claridad, veracidad, exactitud, integridad, disponibilidad y legibilidad.

#### **5.1.2** Tipos de documentos.

Los documentos que conforman el sistema de documentación incluyen pero no se limitan a:

**5.1.2.1** Manual de calidad.

**5.1.2.2** EMSF.

**5.1.2.3** Especificaciones y certificado de análisis.

**5.1.2.4** Orden maestra de producción.

**5.1.2.5** Orden maestra de acondicionado.

**5.1.2.6** Expediente de producción del producto.

**5.1.2.7** Métodos analíticos.

**5.1.2.8** Registro de muestreo.

**5.1.2.9** Otros documentos relacionados al cumplimiento de BPF.

### **5.2** Elaboración y Control de la documentación.

**5.2.1** Todos los tipos de documentos deben estar definidos y declarados en el sistema de gestión de calidad.

**5.2.1.1** Los requisitos deben aplicar por igual para todos los tipos de documentos y debe establecerse en el sitio un sistema que permita entender el manejo y control de los documentos.

**5.2.1.2** Algunos documentos pueden existir en papel y medios electrónicos, en estos casos debe haber concordancia entre ambos sistemas para asegurar el manejo de documentos maestros y el uso de documentos electrónicos como formatos para el registro de actividades.

**5.2.1.3** Se debe asegurar la integridad de los registros durante el periodo de resguardo.

**5.2.2** Los documentos deben ser diseñados, elaborados, revisados y distribuidos bajo un sistema controlado.

**5.2.2.1** La reproducción de documentos de trabajo que provengan de documentos maestros no debe permitir la introducción de algún error durante el proceso de reproducción.

**5.2.3** Los documentos que contengan instrucciones deben ser aprobados y firmados por las personas autorizadas para tal fin, ser claros y contener fecha de emisión, vigencia y próxima revisión.

**5.2.4** Los documentos que contienen instrucciones como los PNO, instructivos de trabajo, métodos de análisis o de prueba deben estar disponibles y de fácil acceso, el lenguaje utilizado en los mismos debe ser sencillo y claro.

**5.2.5** Todos los documentos declarados en el sistema de gestión de calidad deben ser revisados periódicamente y mantenerse actualizados.

**5.2.6** Los documentos no deben ser escritos a mano y cuando se requiera como en el caso del registro de actividades, éstos deben estar diseñados con los espacios necesarios para tal fin.

**5.3 Buenas Prácticas de Documentación.**

**5.3.1** Los registros escritos a mano en documentos, deben realizarse de forma clara, legible e indeleble.

**5.3.2** El registro de actividades debe realizarse al momento de la actividad.

**5.3.3** Cualquier modificación al registro de una actividad o a un documento debe ser firmado y fechado y permitir la lectura de la información original. Cuando se requiera una explicación del motivo de la corrección debe documentarse.

**5.4. Resguardo de documentos.**

**5.4.1** Debe definirse claramente el lugar de resguardo de todos los documentos relacionados a la fabricación de los medicamentos. Deben implementarse medidas de control que aseguren la integridad de los documentos durante todo el periodo de resguardo y evaluarse.

**5.4.2** Debe mantenerse en resguardo el expediente de fabricación de cada lote fabricado al menos un año después de su fecha de caducidad o cinco años después de que el lote fue liberado por el Responsable Sanitario o su equivalente en el extranjero. En este caso se debe conservar por el periodo que sea más largo.

Para productos en investigación el expediente debe conservarse en resguardo al menos cinco años después de que se concluyó el último estudio clínico en el que fue usado el lote.

Cualquier tiempo de resguardo distinto al mencionado debe fundamentarse con base en las disposiciones jurídicas aplicables.

**5.4.3** Para otro tipo de documentación del establecimiento, el periodo de resguardo dependerá de la actividad de que se trate, en el caso de la documentación de soporte relacionada al expediente de registro del producto ésta debe mantenerse durante toda la vigencia del Registro Sanitario.

En el caso de los documentos de soporte de la validación de proceso y estabildades, entre otros, ésta debe conservarse por un periodo que cubra el tiempo de resguardo de todos los lotes liberados bajo los resultados de estas validaciones o estudios.

El sistema de gestión de calidad debe describir todos los documentos necesarios para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos.

**5.5** Manual de calidad (véase el punto 6.2, de esta Norma).

**5.6 EMSF.**

**5.6.1** Se debe contar con un EMSF, que describa las actividades relacionadas al cumplimiento de BPF del fabricante, mismo que deberá mantenerse actualizado.

**5.6.2** Los establecimientos dedicados a la fabricación de medicamentos para uso humano comercializados en el país y/o con fines de investigación, deberán hacer del conocimiento de la COFEPRIS, el EMSF con el que cuenten, en los términos descritos en el punto 5.6.1, de esta Norma.

**5.6.3** El EMSF debe contener al menos la siguiente información:

**5.6.3.1** Información del fabricante:

**5.6.3.1.1** Razón social.

**5.6.3.1.2** Dirección del sitio de fabricación.

**5.6.3.1.3** Responsable Sanitario y Representante Legal, con número de teléfono y correo electrónico de contacto de ambos.

**5.6.3.2** Actividades de fabricación autorizadas:

**5.6.3.2.1** Copia de la Licencia Sanitaria o autorización equivalente y el o los certificados de BPF vigentes emitidos por la COFEPRIS u otras autoridades sanitarias, conforme a lo establecido en las disposiciones jurídicas aplicables.

**5.6.3.2.2** Resumen de las actividades de fabricación, importación, exportación y distribución, incluyendo otros giros no incluidos al alcance de la Licencia Sanitaria o del certificado de BPF.

**5.6.3.2.3** Tipo de productos fabricados en el sitio (clasificación terapéutica y clasificación química).

**5.6.3.2.4** Lista de productos registrados que incluya al menos denominación genérica, denominación distintiva, número de Registro Sanitario, fecha de emisión del Registro Sanitario, fecha de vigencia del Registro Sanitario, fabricante(s) del principio activo o fármaco, proceso realizado por el sitio (producción, acondicionado primario, acondicionado secundario, distribución, control de calidad y liberación), cuando se trate de productos importados deberá señalar esta condición y el proceso que realiza, indicar desde qué año el producto se comercializa, en caso de no comercializarse deberá indicar desde qué fecha y el motivo.

**5.6.3.2.5** Lista de visitas de verificación de BPF de los últimos cinco años donde se indique la autoridad que los inspeccionó así como el motivo y alcance de la visita.

**5.6.3.3** Sistema de gestión de calidad del fabricante:

**5.6.3.3.1** Debe contener un resumen con la descripción del sistema de gestión de calidad con el que trabaja la empresa y los modelos o estándares de referencia que utiliza.

**5.6.3.3.2** Personal responsable de dar mantenimiento al sistema de gestión de calidad incluyendo a la Alta Dirección.

**5.6.3.3.3** Si el sitio cuenta con alguna acreditación o certificación de su sistema de gestión de calidad deberá adjuntar una copia y mostrar evidencia del organismo que lo acreditó o certificó.

**5.6.3.4** Liberación de producto terminado:

**5.6.3.4.1** Descripción detallada de la escolaridad y experiencia del Responsable Sanitario, Persona Autorizada o designada por él, para la liberación de cada lote de producto terminado.

**5.6.3.4.2** Descripción general del proceso de liberación de lotes de producto terminado.

**5.6.3.4.3** Declaración sobre el uso de estrategias de control como PAT, liberación en tiempo real o liberación paramétrica.

**5.6.3.5** Gestión de proveedores o contratistas:

**5.6.3.5.1** Debe contener un resumen de la cadena de suministro implementada.

**5.6.3.5.2** Descripción del sistema de certificación y/o calificación de proveedores de materiales de envase y empaque, proveedores de materias primas, fabricantes de principios activos o fármacos, contratistas de servicios que impactan la calidad del producto de manera directa y maquiladores.

**5.6.3.5.3** Medidas adoptadas para asegurar que los productos fabricados cumplen con las directrices sobre TSE.

**5.6.3.5.4** Medidas adoptadas cuando se sospecha o identifica la falsificación de productos a granel, principios activos o aditivos.

**5.6.3.5.5** Asistencia técnica o científica en el proceso de fabricación y análisis.

**5.6.3.5.6** Lista de contratistas o maquiladores de los procesos de fabricación o de análisis, etapa de proceso que realizan y las autorizaciones, certificado de BPF o equivalente.

**5.6.3.5.7** Contrato de servicios y/o acuerdo de calidad donde se detallen las responsabilidades de cada parte involucrada y el cumplimiento de las BPF.

**5.6.3.6** Gestión de Riesgos de Calidad:

**5.6.3.6.1** Resumen de las metodologías de Gestión de Riesgos de Calidad utilizadas por el fabricante.

**5.6.3.7** Revisión de la calidad del producto:

**5.6.3.7.1** Resumen de la metodología usada para la revisión de la calidad del producto.

**5.6.3.8** Personal:

**5.6.3.8.1** Organigrama de la empresa que muestre la relación entre el Responsable Sanitario y la Alta Dirección de la empresa, así como la relación entre las áreas operativas para la gestión de la calidad, fabricación y control de calidad.

**5.6.3.8.2** Número de empleados involucrados en la gestión de calidad, producción, acondicionamiento, control de calidad, almacenamiento y distribución.

**5.6.3.9** Instalaciones y equipos:

**5.6.3.9.1** Instalaciones.

**5.6.3.9.1.1** Descripción de la planta, tamaño del sitio, edificios, tipo de fabricación realizada por cada edificio y mercado de destino de lo fabricado en cada edificio.

**5.6.3.9.1.2** Plano arquitectónico de las áreas de fabricación del sitio.

**5.6.3.9.1.3** Planos de flujo de materiales, personal, productos, procesos, residuos o desechos, clasificación de áreas y presiones diferenciales.

**5.6.3.9.1.4** Planos de almacenes, indicando aquéllos donde se resguarde material o producto que requiera condiciones especiales.

**5.6.3.9.1.5** Descripción del HVAC.

**5.6.3.9.1.6** Descripción y planos del sistema de agua y calidad de agua producida.

**5.6.3.9.1.7** Descripción de otros sistemas críticos que tenga la empresa como: vapor limpio, aire comprimido, nitrógeno.

**5.6.3.9.2** Equipos.

**5.6.3.9.2.1** Lista de los principales equipos e instrumentos involucrados en la fabricación y el laboratorio de control con sus componentes críticos.

**5.6.3.9.2.2** Descripción de los métodos de sanitización y limpieza para aquellas superficies que están en contacto con el producto.

**5.6.3.9.2.3** Descripción de los sistemas computacionales involucrados en la fabricación y el control de calidad.

**5.6.3.10** Documentación:

**5.6.3.10.1** Descripción del sistema de documentación.

**5.6.3.10.2** Lista de documentos resguardados en un sitio distinto al de fabricación, dirección de estos sitios de resguardo, el sistema de control de esos documentos y la disponibilidad de esta documentación.

**5.6.3.11** Producción:

**5.6.3.11.1** Tipo de productos fabricados.

**5.6.3.11.1.1** Lista de formas farmacéuticas fabricadas con fines comerciales y para uso en investigación clínica.

**5.6.3.11.1.2** Cuando las áreas utilizadas para la fabricación de productos con fines de investigación clínica son distintas a las áreas de fabricación de lotes comerciales se debe incluir la información de las áreas de producción y personal.

**5.6.3.11.1.3** Si el establecimiento maneja principios activos de alta potencia, tóxicos o peligrosos.

**5.6.3.11.1.4** Describir los productos que requieren áreas y/o equipo dedicado o son producidos por campaña.

**5.6.3.11.1.5** Declaración del uso de tecnología relevante y sistemas computacionales asociados a estrategias de control como PAT.

**5.6.3.11.2** Descripción de la política para la validación de procesos.

**5.6.3.11.3** Manejo de materiales y almacenamiento:

**5.6.3.11.3.1** Directrices para el manejo de materias primas, materiales de empaque, producto a granel, producto terminado incluyendo muestreo, cuarentena, liberación y almacenamiento.

**5.6.3.11.3.2** Directrices para el manejo de materiales y productos rechazados.

**5.6.3.12** Control de Calidad:

**5.6.3.12.1** Descripción de las actividades de control de calidad en términos de pruebas físicas, químicas, biológicas y microbiológicas llevadas a cabo en el sitio.

**5.6.3.13** Distribución, quejas, producto no conforme y retiro de producto del mercado:

**5.6.3.13.1** Descripción del sistema utilizado para verificar que los clientes a los que se les distribuyen los medicamentos son entidades legalmente establecidas y cuentan con las autorizaciones o su equivalente para el manejo de medicamentos.

**5.6.3.13.2** Descripción del sistema que asegura que durante la distribución se mantienen las condiciones requeridas por los medicamentos como el monitoreo y el control de temperatura.

**5.6.3.13.3** Directrices para la distribución y para asegurar que la rastreabilidad del producto se mantiene.

**5.6.3.13.4** Medidas tomadas para prevenir que los productos fabricados sean falsificados o comercializados ilegalmente.

**5.6.3.13.5** Quejas, producto no conforme y retiro de producto del mercado.

**5.6.3.13.5.1** Descripción del sistema para el manejo de quejas, producto no conforme y retiro de producto del mercado.

**5.6.3.14** Autoinspección:

**5.6.3.14.1** Descripción del sistema de autoinspección con enfoque en los criterios utilizados para la selección de las inspecciones planeadas y las actividades de seguimiento.

**5.7** Especificaciones y certificado de análisis.

**5.7.1** Deben existir especificaciones para los insumos, producto a granel y producto terminado y el certificado de análisis debe cumplir con las características señaladas en el punto 3.31 de esta Norma.

**5.7.1.1** Especificaciones de materias primas, materiales de envase y materiales de empaque.

Estas especificaciones deben incluir al menos lo siguiente:

**5.7.1.1.1** Descripción de los materiales: Nombre, código interno, referencia (FEUM).

**5.7.1.1.2** Fabricante aprobado para el fármaco.

**5.7.1.1.3** Fabricante aprobado del envase primario.

**5.7.1.1.4** Proveedor aprobado de los demás insumos.

**5.7.1.1.5** Una muestra de los materiales impresos.

**5.7.1.1.6** Instrucciones para el muestreo y pruebas a realizar.

**5.7.1.1.7** Los límites de aceptación para las determinaciones cuali y cuantitativas.

**5.7.1.1.8** Condiciones de almacenamiento.

**5.7.1.1.9** Periodo de reanálisis y número de reanálisis.

**5.7.1.1.10** Precauciones para el manejo del material.

**5.7.1.2** Especificaciones para producto intermedio y producto a granel.

**5.7.1.2.1** Deben existir especificaciones para producto intermedio y a granel, incluyendo el tiempo y las condiciones de almacenamiento.

**5.7.1.3** Especificaciones de producto terminado.

**5.7.1.3.1** Las especificaciones de producto terminado deben incluir al menos lo siguiente:

**5.7.1.3.1.1** Nombre genérico del producto y código interno asignado.

**5.7.1.3.1.2** Fórmula del producto.

**5.7.1.3.1.3** Forma farmacéutica y envase primario.

**5.7.1.3.1.4** Instrucciones para el muestreo.

**5.7.1.3.1.5** Método de análisis.

**5.7.1.3.1.6** Límites de aceptación para las determinaciones cuali y cuantitativas.

**5.7.1.3.1.7** Condiciones de almacenamiento.

**5.7.1.3.1.8** Periodo de caducidad del producto.

**5.7.1.3.1.9** Precauciones para el manejo del producto.

**5.8** Orden maestra de producción.

**5.8.1** Deben existir por escrito una orden e instrucciones maestras de producción por cada producto y tamaño de lote a fabricar, estos documentos maestros servirán para generar los documentos de trabajo.

**5.8.2** La orden de producción debe incluir al menos:

**5.8.2.1** Denominación genérica del producto y un código interno asignado.

**5.8.2.2** Forma farmacéutica.

**5.8.2.3** Concentración.

**5.8.2.4** Tamaño de lote.

**5.8.2.5** Fórmula del producto con la lista de materias primas, materiales, código y cantidades, incluidas aquellas que no aparezcan en el producto terminado.

**5.8.2.6** Rendimiento esperado con los límites de aceptación para cada etapa del proceso.

**5.8.3** Las instrucciones de producción deben incluir al menos:

**5.8.3.1** El área en que se realiza cada etapa del proceso.

**5.8.3.2** Los equipos a utilizar.

**5.8.3.3** Los métodos o las referencias cruzadas para la preparación de los equipos críticos del proceso de producción como son las operaciones de limpieza, armado, calibración, esterilización, entre otras.

**5.8.3.4** El despeje del área a utilizar que asegure que esté libre de productos anteriores, equipos y materiales no necesarios.

**5.8.3.5** Verificación de que el área está en condiciones de limpieza para iniciar la producción del producto.

**5.8.3.6** Instrucciones detalladas de cómo realizar cada etapa del proceso, los parámetros críticos del proceso como son tiempos, temperaturas, condiciones específicas.

**5.8.3.7** Los controles en proceso a realizar, la frecuencia y los límites de aceptación.

**5.8.3.8** Condiciones específicas necesarias para el manejo y almacenamiento, de acuerdo a la naturaleza del producto.

**5.9** Orden maestra de acondicionamiento.

**5.9.1** Deben existir una orden e instrucciones maestras para el acondicionamiento para cada producto y por cada tamaño de lote, estos documentos maestros servirán para generar los documentos de trabajo.

**5.9.2** La orden maestra de acondicionamiento debe incluir al menos lo siguiente:

**5.9.2.1** Denominación genérica del producto y, en su caso, denominación distintiva, código interno asignado.

**5.9.2.2** Lote del producto a granel.

**5.9.2.3** Forma farmacéutica.

**5.9.2.4** Presentación final.

**5.9.2.5** Descripción y tamaño del envase primario.

**5.9.2.6** Lista completa de todos los materiales necesarios para el acondicionamiento del producto y su embalaje, que incluya códigos, cantidades y si aplica la referencia cruzada a sus especificaciones.

**5.9.2.7** Rendimiento esperado con los límites de aceptación para cada etapa del proceso.

**5.9.3** La orden de acondicionamiento debe incluir al menos lo siguiente:

**5.9.3.1** Representación gráfica del embalaje del producto o la referencia cruzada para su consulta.

**5.9.3.2** Despeje del área de trabajo que asegure que está libre de productos anteriores o materiales no necesarios.

**5.9.3.3** Verificación de que el área está en condiciones de limpieza para iniciar el acondicionamiento del producto.

**5.9.3.4** Instrucciones detalladas de cómo realizar cada etapa del proceso y el equipo a utilizar, incluyendo los parámetros críticos del proceso.

**5.9.3.5** Los controles en proceso a realizar, instrucciones para el muestreo, la frecuencia y los límites de aceptación y referencias cruzadas a los procedimientos u otros documentos.

**5.9.3.6** Instrucciones para la conciliación de materiales impresos.

**5.9.3.7** Las condiciones de almacenamiento para el producto terminado.

**5.9.3.8** Condiciones específicas necesarias para el manejo y almacenamiento, de acuerdo a la naturaleza del producto.

**5.10** Expediente de producción del producto.

**5.10.1** Debe existir un expediente de producción por cada lote de producto, acorde con las condiciones autorizadas en el Registro Sanitario y contener la orden e instrucciones de producción con el registro de las actividades realizadas para la elaboración del producto.

Este expediente debe contener al menos lo siguiente:

**5.10.1.1** Orden e instrucciones de producción.

**5.10.1.2** Número de lote del producto.

**5.10.1.3** Números de lotes y cantidades surtidas de todos los materiales incluidos en la fórmula.

**5.10.1.4** Fechas y horas de inicio y término de las etapas más importantes de la producción.

**5.10.1.5** Identificación de quién ejecutó la operación con la inicial del nombre y primer apellido, esta información debe ser trazable a un registro de operadores y supervisores de las áreas de producción.

**5.10.1.6** Registros de la supervisión.

**5.10.1.7** Registro de los controles en proceso con los resultados obtenidos y las personas que lo realizaron (inicial del nombre y primer apellido).

**5.10.1.8** Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de producción.

**5.10.1.9** Cualquier desviación a las instrucciones de producción debe ser registrada, investigada y evaluada. La investigación debe ser concluida para la liberación del lote.

**5.10.1.10** Cada expediente de producción debe estar firmado de conformidad por el Responsable Sanitario o Persona Autorizada de que el producto fue producido cumpliendo las BPF.

**5.10.2** Expediente de acondicionamiento.

**5.10.2.1** Debe existir un expediente de acondicionamiento por cada lote de producto y éste debe corresponder a las condiciones autorizadas en el Registro Sanitario, contener las instrucciones y el registro de las actividades realizadas para el acondicionamiento.

El expediente de acondicionamiento del lote debe contener al menos lo siguiente:

**5.10.2.1.1** Orden e instrucciones de acondicionamiento.

**5.10.2.1.2** Número de lote del producto.

**5.10.2.1.3** Número de lote y cantidad del producto a granel.

**5.10.2.1.4** Números de lote y cantidades de los materiales de envase y empaque.

**5.10.2.1.5** La conciliación de materiales de envase y empaque para determinar la cantidad utilizada, la enviada a destrucción y los materiales devueltos.

**5.10.2.1.6** Fecha y hora de inicio y término de las etapas del acondicionamiento.

**5.10.2.1.7** Identificación de quién ejecutó la operación con la inicial del nombre y primer apellido, esta información debe ser trazable a un registro de operadores y supervisores de las áreas de acondicionamiento.

**5.10.2.1.8** Registros de la supervisión.

**5.10.2.1.9** Registro de los controles en proceso con los resultados obtenidos y las personas que lo realizaron (inicial del nombre y primer apellido).

**5.10.2.1.10** Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de acondicionamiento.

**5.10.2.1.11** Cualquier desviación a las instrucciones de acondicionamiento debe ser registrada, investigada y evaluada. La investigación debe ser concluida para la liberación del lote.

**5.10.2.1.12** Cada expediente de acondicionamiento debe estar firmado de conformidad por el Responsable Sanitario o Persona Autorizada de que el producto fue acondicionado cumpliendo las BPF.

**5.11** Métodos analíticos y de prueba.

**5.11.1** Deben existir procedimientos escritos que describan los métodos, equipos e instrumentos utilizados para el análisis o evaluación de los insumos y productos en las diferentes etapas de fabricación.

**5.11.2** Se debe conservar el registro de los análisis y evaluaciones realizadas.



**5.12 Otros documentos relacionados al cumplimiento de BPF.**

**5.12.1** Debe estar disponible documentación escrita relacionada al cumplimiento de BPF para el personal responsable de las actividades descritas en éstos, esta documentación debe corresponder al nivel asignado en el sistema de gestión de calidad y puede estar en forma de políticas, PNO, protocolos, instructivos de trabajo, reportes, entre otros.

**5.12.2** Debe existir la evidencia documentada de la utilización de estos documentos o la realización de las actividades que en ellos se describan.

**5.12.3** Debe existir documentación escrita para las siguientes actividades o procesos, esta lista no es limitativa y pueden existir más documentos relacionados:

**5.12.3.1** Limpieza y sanitización de áreas, equipos y sistemas críticos.

**5.12.3.2** Operación y mantenimiento de equipos e instrumentos.

**5.12.3.3** Calificación de equipos y sistemas y validación de procesos.

**5.12.3.4** Capacitación, calificación y verificación de la efectividad de la capacitación del personal en BPF, higiene, vestido y temas técnicos relacionados a su actividad.

**5.12.3.5** Lista de firmas con inicial del nombre y primer apellido y/o iniciales del personal involucrado en la fabricación de los medicamentos en todas sus etapas.

**5.12.3.6** Transferencia de tecnología.

**5.12.3.7** Monitoreo ambiental.

**5.12.3.8** Control de plagas.

**5.12.3.9** Investigación de desviaciones o no conformidades.

**5.12.3.10** Quejas.

**5.12.3.11** Control de cambios.

**5.12.3.12** Devolución de productos.

**5.12.3.13** Retiro de producto del mercado.

**5.12.3.14** Autoinspección y auditorías a proveedores.

**5.12.3.15** Compra de insumos.

**5.12.3.16** Recepción de insumos.

**5.12.3.17** Almacenamiento.

**5.12.3.18** Distribución.

**5.12.3.19** Revisión anual de producto.

**5.12.3.20** Muestreo.

**5.12.3.21** Acuerdos técnicos.

**5.12.4** Se debe contar con la evidencia documental del uso cronológico de áreas, equipos, instrumentos, métodos, calibraciones, mantenimiento, limpieza y cualquier actividad que impacte la calidad del producto y que requiera de un registro; estos registros deben contener la fecha e identificar quién realizó la actividad.

**5.12.5** Cada establecimiento debe contar con los siguientes documentos legales:

**5.12.5.1** Licencia Sanitaria o Aviso de funcionamiento.

**5.12.5.2** Aviso de Responsable Sanitario.

**5.12.5.3** Certificado de BPF vigente.

**5.12.5.4** Un ejemplar vigente de la FEUM y sus suplementos correspondientes.

**5.12.5.5** Expediente de cada producto registrado que contenga al menos:

**5.12.5.5.1** Original del Registro Sanitario.

**5.12.5.5.2** Proyectos de marbete, IPP e instructivos autorizados por la Secretaría.

**5.12.5.5.3** Expediente de registro y las modificaciones con las que se autorizó el Registro Sanitario.

**5.12.6** Debe existir una relación de todos los documentos que operan dentro del sistema de gestión de calidad.

## **6. Sistema de gestión de calidad**

### **6.1 Generalidades.**

**6.1.1** Debe existir un sistema de gestión de calidad que establezca las políticas y objetivos de calidad, su cumplimiento es responsabilidad de la Alta Dirección y requiere la participación y compromiso de cada una de las personas que forman parte de la organización y a todos los niveles de la misma, considerando las BPF y todos los elementos que influyen en la calidad del producto, como proveedores, distribuidores y prestadores de servicios, por lo que el sistema de gestión de calidad requiere ser diseñado e implementado en forma integral y debe estar plenamente documentado y ser continuamente evaluado.

**6.1.2** El sistema de calidad, debe asegurar:

**6.1.2.1** Que los medicamentos sean diseñados y fabricados de acuerdo a los requisitos y estándares de BPF, Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas de Documentación.

**6.1.2.2** Que exista un sistema documental que permita establecer lo que se hará, hacer lo que está escrito y demostrar lo que se ha hecho, a través de documentos bien definidos dentro de la pirámide documental.

**6.1.2.3** Que las operaciones de fabricación y control se encuentren claramente establecidas por escrito y que sean registradas oportunamente.

**6.1.2.4** Que las responsabilidades se encuentren claramente establecidas.

**6.1.2.5** Que se apliquen los controles necesarios en las materias primas, productos intermedios y productos a granel durante las diferentes etapas de la fabricación.

**6.1.2.6** Que el producto terminado sea fabricado y controlado, de acuerdo con los estándares y atributos de calidad previamente definidos y bajo procesos validados.

**6.1.2.7** Que los productos sólo podrán ser comercializados o suministrados una vez que hayan sido fabricados y controlados de acuerdo a los requisitos técnicos y regulatorios establecidos y que hayan sido liberados por la Unidad de Calidad.

**6.1.2.8** Que los productos sean almacenados y manejados por el fabricante y el distribuidor, de acuerdo a las condiciones autorizadas que garanticen que los productos mantengan la seguridad, eficacia y calidad, durante su periodo de caducidad o periodo de vida útil.

**6.1.3** Los elementos mínimos que contendrá el sistema de gestión de calidad son:

**6.1.3.1** Manual de calidad.

**6.1.3.2** Auditorías.

**6.1.3.3** Quejas.

**6.1.3.4** Producto fuera de especificación o no conforme.

**6.1.3.5** CAPA.

**6.1.3.6** Retiro de producto.

**6.1.3.7** Control de cambios.

**6.1.3.8** PMV.

**6.1.3.9** Gestión de riesgos.

**6.1.3.10** Revisión anual de producto.

**6.1.3.11** Transferencia de tecnología.

**6.1.3.12** Control de documentos.

**6.2** Debe existir un Manual de calidad o documento equivalente que describa el sistema de calidad, indicando como mínimo lo siguiente:

**6.2.1** Política de calidad.

**6.2.2** Antecedentes de la organización.

**6.2.3** Estructura organizacional.

**6.2.4** Responsabilidades.

**6.2.5** Instalaciones y Procesos.

**6.2.6** Revisión y evaluación periódica del desempeño del sistema de gestión de calidad.

**6.2.7** Gestión de proveedores de insumos, procesos y actividades subcontratadas que tengan impacto en la calidad del producto.

**6.3** Auditorías.

**6.3.1** Debe existir un sistema de autoinspección para la evaluación del sistema de gestión de calidad y del nivel de cumplimiento en BPF.

**6.3.2** Las auditorías de autoinspección deben ser conducidas por personal independiente al área auditada. Estas también pueden ser realizadas por personal externo.

**6.3.3** Deben existir procedimientos para la selección, entrenamiento y calificación de auditores.

**6.3.4** Debe existir un procedimiento para la ejecución de auditorías para proveedores de insumos, prestadores de servicios de análisis, prestadores de servicios a sistemas críticos y equipos y maquiladores de procesos de fabricación.

**6.3.5** Debe existir un sistema de evaluación del sistema de gestión de calidad y del nivel de cumplimiento en BPF, con la finalidad de detectar, corregir y prevenir desviaciones y mejorar el sistema de calidad.

**6.3.6** Debe existir un programa de auditorías periódicas, así como, contar con evidencia documental para demostrar el cumplimiento del mismo.

**6.3.7** Se deben establecer por escrito las listas de verificación que consideren las normas, requisitos y referencias aplicables.

**6.4** Quejas.

**6.4.1** Debe existir un responsable de la gestión de quejas.

**6.4.2** Debe existir un procedimiento para el manejo de quejas, el cual debe incluir:

**6.4.2.1** La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.

**6.4.2.2** El proceso de investigación.

**6.4.2.3** Definición de las CAPA a realizar respecto al problema.

**6.4.2.4** La forma y el tiempo de respuesta al cliente, en su caso.

**6.4.2.5** Indicar en qué casos se procederá al retiro de producto de mercado y notificar a la Secretaría a través de la COFEPRIS.

**6.4.3** Como parte de la investigación de una queja de un lote de producto defectuoso, debe extenderse la evaluación a otros lotes con el fin de determinar si éstos también están afectados.

**6.4.4** Los registros de las quejas deben como mínimo contar con lo siguiente:

**6.4.4.1** Nombre del producto, presentación y número de lote.

**6.4.4.2** Cantidad involucrada.

**6.4.4.3** Motivo.

**6.4.4.4** Nombre y localización de quien la genera.

**6.4.4.5** Resultado de la investigación.

**6.4.4.6** Acciones tomadas.

**6.4.5** Todas las quejas deben registrarse de forma cruzada con los reportes de investigación generados y hacer referencia a los correspondientes registros de lote involucrado.

**6.4.6** Se debe efectuar una revisión periódica de las quejas, para identificar problemas específicos o recurrentes y tomar las medidas necesarias.

**6.5** Manejo de producto fuera de especificaciones o no conforme.

**6.5.1** Los productos en cualquiera de sus etapas que no cumplan las especificaciones establecidas o que sean fabricados fuera de los procedimientos establecidos deben ser identificados y colocados en retención temporal o de cuarentena.

**6.5.2** Debe emitirse un reporte de desviación o no conformidad para definir si puede ser reacondicionado, recuperado, reprocesado, retrabajado o rechazado.

**6.5.3** Los procesos de recuperación, reproceso o retrabajo deben ser autorizados por el Responsable Sanitario.

**6.5.4** Debe existir un procedimiento que describa las acciones a tomar en los casos de reacondicionado, recuperado, reproceso o retrabajo de lotes.

**6.5.5** La recuperación de producto en envase primario sólo está permitida en formas farmacéuticas sólidas.

**6.5.6** El retrabajo o el reproceso no están permitidos en productos estériles dosificados en su envase primario.

**6.5.7** Los lotes recuperados deben ser sometidos a análisis de calidad y la documentación debe demostrar que la calidad del lote recuperado es equivalente a la del proceso original.

**6.5.8** Los reprocesos en medicamentos se permiten por una sola ocasión. En caso de que la causa que originó el reproceso sea repetitiva, el proceso debe ser validado.

**6.5.9** Los lotes reprocesados o retrabajados deben ser sometidos a análisis de calidad y a estudios de estabilidad de acuerdo con la norma oficial mexicana correspondiente y la documentación debe demostrar que cumple con las especificaciones del producto original.

**6.5.10** Los productos rechazados deben ser identificados y segregados hasta su disposición o destino final. Esta debe llevarse a cabo de acuerdo al procedimiento establecido para tal efecto.

**6.5.11** Debe emitirse una orden e instrucciones de retrabajo, recuperación o reproceso específico para cada lote.

**6.5.12** En el caso de reprocesos se debe asignar un número de lote diferente al del lote original, lo cual debe ser autorizado por el Responsable Sanitario.

**6.5.13** La liberación de un lote retrabajado, recuperado o reprocesado debe seguir los pasos descritos en el punto 12, de esta Norma y contar con la autorización del Responsable Sanitario.

## **6.6** CAPA.

**6.6.1** Debe existir un sistema para la implementación de las CAPA resultantes de las no conformidades, quejas, devoluciones, fuera de especificaciones, auditorías, tendencias, y las que defina el propio sistema.

**6.6.2** Debe ser establecida una metodología para la investigación de desviaciones o no conformidades que incluya el uso de herramientas técnicas y/o estadísticas para determinar la causa raíz, la definición de responsables y las fechas compromiso.

**6.6.3** Seguimiento y efectividad de las CAPA establecidas.

**6.7** Retiro de producto (véase el punto 14, de esta Norma).

**6.8** Control de cambios.

**6.8.1** Debe existir un sistema documentado de control de cambios que incluya la evaluación e impacto del cambio propuesto sobre los procesos, proveedores, sistemas críticos, sistemas computacionales, áreas, servicios, equipos, métodos analíticos, especificaciones, documentación, disposiciones regulatorias y calidad del producto.

**6.8.2** Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

**6.8.3** Debe conformarse un Comité o Grupo Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas y por el responsable de la Unidad de Calidad, quienes revisarán, evaluarán y aprobarán el cambio propuesto.

**6.8.4** Deberán dar seguimiento a la implementación de los cambios aprobados y asegurar su cierre de acuerdo a lo previamente establecido.

**6.9** PMV (véase el punto 9.4, de esta Norma).

**6.10** Gestión de riesgos.

**6.10.1** Dentro del sistema de gestión de calidad debe considerarse la aplicación formal y sistemática de la gestión de riesgos con la finalidad de identificar, mitigar y controlar riesgos potenciales a la calidad, y apoyar a la organización en la toma de decisiones.

**6.10.2** La evaluación de los riesgos debe basarse en el conocimiento científico y debe incluir la identificación, el análisis, la evaluación y el control del riesgo.

**6.11 Revisión anual de producto.**

**6.11.1** Debe existir una revisión sistemática anual de la calidad de cada producto con la finalidad de obtener información objetiva del desempeño del producto, consistencia en los procesos y cumplimiento regulatorio.

**6.11.2** Debe existir un registro de la revisión anual de cada producto, el cual debe contener al menos la siguiente información:

**6.11.2.1** Nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad.

**6.11.2.2** Número de lotes fabricados en el año, número de lotes aprobados con desviaciones o no conformidades y número de lotes rechazados.

**6.11.2.3** Resumen con los datos de las operaciones críticas, controles de proceso y producto terminado que permita el análisis de tendencias.

**6.11.2.4** Registro de las desviaciones o no conformidades, resultados fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado incluyendo el informe de la investigación y conclusiones de las acciones realizadas.

**6.12 Transferencia de tecnología.**

**6.12.1** La transferencia de tecnología deberá tener un enfoque planificado y documentado, en el que se considere personal capacitado, requisitos de calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad, y debe ser formalizada a través de un acuerdo técnico.

**6.13** Control de documentos (véase el punto 5.1.1, de esta Norma).

**7. Personal****7.1 Responsabilidades.**

**7.1.1** El elemento más importante para la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos es el personal, por lo que es responsabilidad del fabricante contar con el número suficiente de personal calificado para llevar a cabo todas las actividades requeridas para la fabricación de medicamentos. El personal debe recibir inducción en BPF desde su contratación, entrenamiento en las actividades que va a realizar y capacitación continua.

**7.1.2** El personal que participa en cualquier aspecto de la fabricación con impacto en la calidad del producto debe ser continuamente capacitado.

**7.1.3** Debe existir un organigrama, autorizado y actualizado, en el que se establezcan claramente los niveles de autoridad y las interrelaciones de los diferentes departamentos o áreas.

**7.1.4** Debe existir un Responsable Sanitario de conformidad con las disposiciones jurídicas aplicables, el cual debe ocupar el mayor nivel jerárquico de la Unidad de Calidad y reportar a la máxima autoridad de la organización.

**7.1.5** El Responsable Sanitario es el responsable de la calidad del producto y debe tener la formación académica, conocimiento y experiencia suficiente para la toma de decisiones en aspectos de BPF.

**7.1.6** El Responsable Sanitario designará por escrito a la(s) persona(s) que atenderá(n) cualquier eventualidad cuando éste se encuentre ausente, el o los cuales tendrán que contar con los requisitos establecidos en las disposiciones jurídicas aplicables y con la formación académica, conocimientos y experiencia suficiente para la toma de decisiones en aspectos de BPF. El equivalente al Responsable Sanitario en plantas instaladas fuera del país es la Persona Autorizada o Director Técnico.

**7.1.7** El Responsable Sanitario debe autorizar los documentos maestros que garanticen el cumplimiento de BPF y los documentos básicos del sistema de gestión de calidad, los documentos generados a partir de éstos podrán ser firmados conforme a lo declarado en su sistema de documentación.

**7.1.8** El propietario del establecimiento será responsable solidario con el Responsable Sanitario para el cumplimiento de esta Norma y las demás disposiciones jurídicas aplicables.

**7.1.9** La Unidad de Fabricación y la Unidad de Calidad deben ser completamente independientes dentro de la estructura organizacional, no dependiendo o reportando una a la otra.

**7.1.10** El personal debe conocer y comprender claramente sus responsabilidades y funciones, así como los principios de las BPF vigentes que le apliquen.

**7.1.11** Deben establecerse por escrito el perfil, descripción y responsabilidades de cada puesto y ser congruentes a las operaciones y a la aplicación de las BPF.

**7.1.12** Debe existir un sistema de selección, capacitación, evaluación y calificación, que garantice que el personal cuenta con la formación académica, conocimientos y experiencia necesarios para que desempeñen sus funciones y responsabilidades de acuerdo a lo previsto en el perfil.

**7.1.13** Debe existir un programa anual de capacitación que incluya temas de BPF, operaciones específicas al puesto, higiene y seguridad, se debe conservar evidencia de su aplicación. La capacitación debe incluir temas específicos para el personal que trabaja en áreas donde existen riesgos de contaminación o manipulación de materiales o productos altamente activos, tóxicos o sensibles.

**7.1.14** La efectividad de la capacitación debe evaluarse periódicamente, a través de pruebas de competencia que demuestren la habilidad o pericia del personal en las tareas asignadas.

**7.1.15** El personal que ejerza cargos de responsabilidad debe tener la autoridad suficiente para cumplir con sus responsabilidades, para ello debe poseer la formación y conocimiento técnico-científico y la experiencia práctica en la fabricación, control y aseguramiento de la calidad de los medicamentos, que le permita tener un criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos en la solución de problemas prácticos que pudieran presentarse en la fabricación y control de los medicamentos.

**7.1.15.1** Los responsables de las unidades de producción y calidad deben ser profesionales en el área farmacéutica, química y/o biológica, autorizados para ejercer en términos de las disposiciones jurídicas aplicables.

**7.1.16** La Persona Autorizada que determine la liberación de cada lote debe poseer la formación académica, conocimientos y experiencia requerida para este fin.

**7.2** El responsable de la Unidad de Fabricación debe:

**7.2.1** Asegurar que los productos se fabriquen de acuerdo a las instrucciones escritas con la finalidad de obtener la calidad preestablecida.

**7.2.2** Aprobar las instrucciones relacionadas a las operaciones de fabricación y asegurar su cumplimiento.

**7.2.3** Asegurar que el expediente de fabricación de cada lote de producto incluya todos los registros relacionados a la fabricación y control del producto.

**7.2.4** Comprobar que ha sido efectuado el mantenimiento de áreas, equipos y servicios relacionados a la fabricación incluyendo la calibración de instrumentos.

**7.2.5** Asegurar que se realizan las calificaciones y validaciones programadas a los sistemas, procesos, equipos y servicios.

**7.2.6** Asegurar que el personal ha recibido la capacitación de inducción y la capacitación periódica necesaria para la ejecución de sus funciones.

**7.3** El responsable de la Unidad de Calidad debe:

**7.3.1** Aprobar o rechazar los insumos, productos intermedios, productos a granel y productos terminados.

**7.3.2** Asegurar que se lleven a cabo todas las determinaciones y pruebas establecidas.

**7.3.3** Asegurar la evaluación de los expedientes de fabricación de cada lote de producto antes de su liberación.

**7.3.4** Aprobar las especificaciones, las instrucciones de muestreo, los métodos de pruebas y determinaciones analíticas.

**7.3.5** Asegurar que los análisis llevados a cabo por contrato son confiables.

**7.3.6** Verificar que se lleve a cabo el mantenimiento a las instalaciones, equipos e instrumentos de las áreas analíticas.

**7.3.7** Asegurar que se efectúen: la validación de métodos analíticos no farmacopeicos, los estudios de aplicabilidad de métodos farmacopeicos, la calificación de equipos y calibración de instrumentos analíticos.

**7.3.8** Asegurar que el personal ha recibido la capacitación de inducción y la capacitación periódica necesaria para la ejecución de sus funciones.

**7.4** Los Responsables de la Unidad de Fabricación y de la Unidad de Calidad deben trabajar conjuntamente para dar cumplimiento a lo dispuesto en esta Norma.

**7.5** Los consultores que asesoran sobre la fabricación y control deben tener un nivel comprobado de su formación académica, conocimiento y experiencia que les permita asesorar sobre el tema específico en el que fueron contratados.

**7.6** Higiene y seguridad.

**7.6.1** Deben establecerse programas de capacitación en prácticas de higiene, seguridad e indumentaria del personal que ingresa a las áreas de fabricación y control de calidad.

**7.6.2** El personal antes de ser contratado y durante el tiempo que labore en la organización, debe someterse a exámenes médicos. El personal que realice inspecciones visuales debe someterse a estudios de agudeza visual periódicos.

**7.6.3** El personal que sufra de una enfermedad infecciosa o tenga lesiones expuestas en la piel, y que sea determinado por un examen médico o por observación, suspenderá sus actividades hasta que esta condición se corrija o el personal médico calificado determine que la persona no pone en peligro su propia seguridad y la calidad de los productos. El personal debe ser instruido para reportar esta condición.

**7.6.4** El personal debe portar ropa limpia y adecuada para la actividad que ejecutará, con las características requeridas para la protección del personal y del producto.

**7.6.5** Los requerimientos de indumentaria para cada área de fabricación, almacenes y control de calidad deben estar definidos por escrito.

**7.6.6** Deben existir instrucciones escritas del lavado de la indumentaria, incluyendo aquélla utilizada en las áreas de fabricación de productos de alto riesgo, en las que se indique su tratamiento y/o disposición final.

**7.6.7** En el caso de usar indumentaria desechable se debe contar con un procedimiento para su disposición final.

**7.6.8** El personal no debe fumar, comer, beber, masticar y almacenar alimentos y medicamentos en las áreas de fabricación, almacenes y laboratorio de control de calidad.

**7.6.9** El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de fabricación, incluyendo los laboratorios y el bioferio.

**7.6.10** Debe instruirse al personal a que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción.

**7.6.11** El ingreso de visitantes a las áreas de fabricación y control de calidad debe controlarse y no comprometer la calidad del producto. Los visitantes deben seguir las instrucciones relacionadas con la higiene y seguridad personal, incluyendo el uso de indumentaria, estas disposiciones aplican también para empleados temporales, contratistas, auditores o alguna otra persona previamente autorizada a ingresar a las áreas.

## **8. Instalaciones y equipo**

### **8.1** Generalidades.

**8.1.1** Las áreas y equipos deben ser localizados, diseñados, construidos, instalados y mantenidos en condiciones que permitan su correcta operación.

**8.1.2** Las áreas, equipos de fabricación y sistemas críticos que impacten directamente en la calidad del producto deben ser calificados y validados.

**8.1.3** Se debe contar con sistemas alternos de suministro de energía, para mantener las condiciones de las operaciones críticas del proceso de fabricación.

**8.1.3.1** Las operaciones para mantener las condiciones de procesamiento aséptico deben contar con sistemas de suministros alternos de energía.

**8.1.4** Las áreas y equipos de fabricación para elaborar productos de los grupos penicilínicos, cefalosporínicos, hormonales esteroidales del tipo androgénico, estrogénico y progestagénico, hemoderivados y biológicos, deberán ser dedicados.

**8.1.4.1** Las áreas y equipos de fabricación para elaborar productos citotóxicos, inmunosupresores, biotecnológicos y otros considerados como de alto riesgo por su alta actividad farmacológica y toxicidad, podrán ser no dedicadas previa evaluación de riesgo y contar con la autorización correspondiente de la Secretaría.

**8.1.5** Las áreas de fabricación deberán clasificarse con base en el Apéndice A (Normativo).

## **8.2 Instalaciones.**

### **8.2.1 Consideraciones.**

**8.2.1.1** El diseño y construcción de las áreas de fabricación, laboratorio y otros cuartos que estén involucrados en la fabricación (incluyendo las áreas destinadas para el manejo de animales) deben ser de materiales que permitan su limpieza, mantenerlos libres de polvo, insectos, plagas y facilitar su mantenimiento, a fin de minimizar el riesgo de contaminación.

**8.2.1.2** Deben efectuarse actividades de mantenimiento en las instalaciones y edificios bajo un programa a fin de asegurar que las operaciones de reparación y mantenimiento no representen riesgo a la calidad del producto.

**8.2.1.3** Todas las instalaciones y edificios deben ser sujetos a instrucciones escritas para su limpieza y cuando aplique su sanitización.

**8.2.1.4** La iluminación, temperatura, HR y ventilación deben ser adecuadas a las actividades que se realicen en cada una de ellas y no deben afectar directa o indirectamente al producto, equipo y personal.

**8.2.1.5** El ingreso de personal a las instalaciones o áreas debe controlarse de acuerdo a las actividades que en ellas se realicen. Las áreas de producción y acondicionamiento no deben usarse como vías de paso para el personal e insumos.

### **8.2.2 Áreas de producción.**

**8.2.2.1** Las áreas de producción, muestreo, pesadas, envasado primario y todas aquéllas donde se encuentren expuestos insumos, productos y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) a productos de los grupos penicilínicos, cefalosporínicos, hormonales esteroidales de los grupos andrógenos, estrógenos y progestágenos, hemoderivados, biológicos y aquellos que tengan alta actividad farmacológica o alta toxicidad, deben ser completamente independientes y autocontenidas.

**8.2.2.2** Las áreas de producción, muestreo, pesadas, envasado primario y todas aquéllas donde los insumos, productos y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) se encuentren expuestos a productos citotóxicos, inmunosupresores, biotecnológicos, y a otros productos considerados de alto riesgo y que tengan alta actividad farmacológica o alta toxicidad, podrán ser no independientes, previa evaluación de riesgo y contar con la autorización correspondiente de la Secretaría.

**8.2.2.3** En el caso de uso de aisladores, se deben cumplir las condiciones indicadas en los puntos 8.2.2.1 y 8.2.2.2, de esta Norma.

**8.2.2.4** El diseño y ubicación de las áreas debe ser tal que el flujo de personal, insumos, producto en proceso, producto terminado y desechos se efectúe en orden lógico y secuencial de acuerdo al proceso de fabricación; evitando flujos cruzados, omisión de etapas de procesos y minimizando el riesgo de contaminación cruzada.

**8.2.2.5** Se debe demostrar que el tamaño y número de áreas está acorde a la capacidad de fabricación, equipos, diversidad de productos y tipo de actividades que se realicen en cada una de ellas.

**8.2.2.6** Las áreas de producción deben tener acabado sanitario; todos los servicios como son: lámparas y tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser diseñadas e instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.

**8.2.2.7** Las áreas, equipos de fabricación y procesos deben contar con los sistemas críticos requeridos tales como: HVAC, aire comprimido, agua para uso farmacéutico, vapor puro, entre otros.

**8.2.2.8** El sistema HVAC debe estar diseñado e integrado de forma tal que permita cumplir con la clasificación del área requerida de acuerdo al Apéndice A (Normativo). Los correspondientes a clase ISO 5, 6 y 7 deben contar como mínimo con filtros terminales HEPA de 99.97% de 0.3 µm. En el caso de clase ISO 8 deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 95% y para clase ISO 9 deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 85%.

**8.2.2.9** Deben contar con un sistema de monitoreo de las variables críticas de acuerdo a la clasificación del Apéndice A (Normativo).

**8.2.2.10** Se debe asegurar especialmente la contención en áreas donde se manejen productos que contengan agentes patógenos, de alta toxicidad, virus o bacterias vivas, de acuerdo al nivel de bioseguridad.

**8.2.2.11** Se debe evitar que la instalación y el acceso para mantenimiento a sistemas HVAC, agua y de soporte sea una fuente de contaminación para el producto.



**8.2.2.12** No debe existir recirculación de aire en los sistemas HVAC de áreas donde se procesan organismos patógenos viables y evitar su liberación al medio ambiente.

**8.2.2.13** El diseño de las áreas de fabricación debe contemplar cuartos para el acceso de personal y para su cambio de ropa de acuerdo a la clasificación del Apéndice A (Normativo).

**8.2.2.14** Las tuberías deben estar identificadas de acuerdo al código de colores de la Norma Oficial Mexicana citada en el punto 2.5, del apartado de Referencias de esta Norma, y en los casos en que aplique la dirección del flujo.

**8.2.2.15** Las tuberías por las que se transfieran materias primas, productos intermedios o a granel, deben ser de un material inerte no contaminante y éstas deben estar identificadas.

**8.2.2.16** Las áreas de producción deben contar con tomas identificadas de los sistemas críticos empleados.

**8.2.2.17** Los drenajes deben contar con trampas o algún dispositivo que prevenga contraflujo o contaminación. En las áreas ISO clase 5/6, usadas para producción aséptica están prohibidos los drenajes.

**8.2.2.18** Deben contar con áreas separadas para cada uno de los procesos de fabricación; en caso de procesos en los que se efectúen más de una operación unitaria de manera continua debe evaluarse el riesgo.

**8.2.2.19** Las operaciones críticas para la fabricación de estériles como la preparación de materiales, procesos de esterilización, despirogenado y llenado, deben realizarse en áreas controladas y separadas físicamente.

**8.2.2.20** El pesado de las materias primas debe realizarse en áreas separadas y diseñadas para este fin.

**8.2.2.21** El pesado y muestreo de fármacos de alto riesgo y estériles podrá realizarse en una zona específica del área de producción.

**8.2.2.22** Se debe contar con un área específica para órdenes surtidas.

**8.2.2.23** Las áreas de producción en las que se generen polvos (muestreo, pesado, mezclado u otro proceso) deben contar con sistemas de extracción y colección de polvos que por su diseño eviten contaminación cruzada y al medio ambiente.

**8.2.2.24** Deben contar con áreas para el almacenamiento de los accesorios de los equipos de fabricación.

**8.2.2.25** Las operaciones de acondicionamiento deben realizarse en un área específica, diseñada y localizada de forma tal que el flujo de personal, insumos y producto en proceso evite contaminación, confusión y mezcla de productos e insumos.

**8.2.2.26** Las áreas en las que se realicen las pruebas de inspección visual deben contar con los requerimientos de iluminación necesarios.

**8.2.2.27** Debe asegurarse que los equipos e instrumentos que se utilicen para realizar los controles en proceso no se vean afectados directa o indirectamente por el proceso y viceversa.

**8.2.2.28** Deben contar con áreas o gabinetes específicos para guardar herramientas, sustancias o materiales requeridos para el mantenimiento de los equipos de fabricación, los cuales deben cumplir con las mismas condiciones sanitarias de acuerdo al área en el que se encuentran.

### **8.2.3** Áreas de almacenamiento.

**8.2.3.1** El área de recepción de insumos y productos debe ser diseñada y construida de tal forma que los proteja del medio exterior, que permita su inspección y limpieza.

**8.2.3.2** Deben contar con un área de embarque que permita el manejo y conservación de los medicamentos e insumos en las condiciones requeridas.

**8.2.3.3** Las áreas de almacenamiento deben ser diseñadas y construidas para asegurar las buenas prácticas de almacenamiento, deben cumplir con condiciones de limpieza, temperatura y humedad relativa requeridos por el tipo de insumos y/o productos, y llevar a cabo su control, monitoreo y verificación.

**8.2.3.3.1** Para insumos y/o productos que requieran de cadena de frío, se debe contar con la infraestructura y equipo necesarios para cumplir con los requerimientos y llevar a cabo su control, monitoreo continuo y verificación.

**8.2.3.4** Deben contar con área para el muestreo de materias primas dedicada e independiente que cumpla con las condiciones del Apéndice A (Normativo).

**8.2.3.5** Deben contar con áreas delimitadas para el almacenamiento de insumos y productos, recuperados o devueltos. Los productos rechazados deberán estar en áreas segregadas e identificadas.

**8.2.3.6** Los insumos y productos clasificados como estupefacientes y psicotrópicos (controlados) deben contar con un área segregada, segura y con acceso controlado y restringido.

**8.2.3.7** Los materiales impresos para el acondicionamiento deben almacenarse en un área con acceso controlado y restringido.

#### **8.2.4** Áreas de control de calidad.

**8.2.4.1** El laboratorio de control de calidad debe estar separado físicamente de las áreas de producción y almacenamiento.

**8.2.4.2** El diseño y construcción del laboratorio de control de calidad debe contar con instalaciones y espacio suficiente para las pruebas y análisis efectuadas en ellos, para evitar mezclas y contaminación.

**8.2.4.2.1** En el caso de productos de alto riesgo, se debe contar con las instalaciones para el manejo seguro de las muestras que eviten la exposición del personal y la contaminación al medio ambiente.

**8.2.4.3** Las áreas destinadas a pruebas biológicas, microbiológicas e instrumentales deben estar físicamente separadas entre ellas.

**8.2.4.4** Si las áreas de instrumental cuentan con instrumentos sensibles a vibraciones, interferencia eléctrica, humedad o que requieran condiciones especiales, deben tenerlos en cuartos separados o que aseguren las condiciones recomendadas por el fabricante.

**8.2.4.5** Deben contar con un área específica para las muestras de retención de producto terminado que cumpla con las condiciones establecidas en el marbete.

**8.2.4.6** Deben contar con un área específica para las muestras de retención de insumos que cumpla con las condiciones de conservación de sus propiedades.

**8.2.4.7** Deben contar con una zona específica e independiente para el manejo de las muestras para análisis de fármacos, producto en proceso y producto terminado considerados como de alto riesgo.

#### **8.2.5** Áreas auxiliares.

**8.2.5.1** Las áreas destinadas al servicio médico y comedor deben estar separadas de las áreas de fabricación.

**8.2.5.2** Las áreas destinadas para ropería, vestidores, lavado, duchas y servicios sanitarios deben estar en lugares de fácil acceso y su tamaño debe estar en correspondencia con el número de trabajadores.

**8.2.5.3** Los servicios sanitarios no deben comunicar directamente, ni localizarse en vías de paso con las áreas de fabricación.

**8.2.5.4** Las áreas de mantenimiento deben estar separadas y fuera de las áreas de fabricación. Si se requiere un área de mantenimiento dentro de las áreas de producción, ésta deberá cumplir con las condiciones sanitarias del área donde se encuentra.

**8.2.5.5** Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio deben estar aisladas de las áreas de fabricación y cumplir con las disposiciones jurídicas aplicables.

**8.2.5.6** Deben contar con área específica con condiciones de seguridad y almacenaje para los expedientes de fabricación.

**8.2.5.7** Deben contar con área específica y separada de las áreas de fabricación, para guardar los residuos que se generen durante la fabricación y/o análisis de los productos.

**8.2.5.8** Para el tratamiento de residuos generados durante la fabricación de productos de alto riesgo deben contar con un sistema de contención e inactivación y cumplir con las disposiciones jurídicas aplicables en materia ecológica y sanitaria para el destino final de los residuos.

#### **8.3** Equipo.

**8.3.1** El equipo de fabricación debe ser diseñado y localizado para cumplir con el uso propuesto y evitar riesgo de contaminación, debe permitir su desmontaje/montaje, limpieza, mantenimiento y esterilización si aplica.

**8.3.2** La ubicación de los equipos de fabricación no debe obstaculizar los movimientos del personal, debe facilitar el flujo de materiales, permitir el orden lógico de los procesos para controlar el riesgo de confusión, omisión o mezcla de alguna etapa del proceso.

**8.3.3** Los sistemas de control deben estar en lugares accesibles y acordes con la clase de área en la cual serán operados.

**8.3.4** El lavado, limpieza y mantenimiento de los equipos de fabricación no deben poner en riesgo la calidad de los productos, ni ser fuente de contaminación.

**8.3.5** Los materiales que se consideren para el diseño y construcción de los equipos de fabricación y los accesorios que estén en contacto directo con el producto, deben ser inertes y no ser absorbentes o adsorbentes.

**8.3.6** Los lubricantes, refrigerantes u otras sustancias requeridas para la operación de los equipos de fabricación, no deben estar en contacto directo con el producto o con envases primarios. En caso de lubricantes u otras sustancias requeridas para la operación de los equipos de fabricación que podrían estar en contacto con el producto deben ser al menos grado alimenticio, adquirirse bajo una especificación y establecer su manejo.

**8.3.7** El equipo de fabricación fuera de uso debe ser removido de las áreas de producción.

**8.3.8** El equipo dañado y en espera de mantenimiento debe ser identificado y no representar un riesgo para el personal y la operación.

**8.3.9** Los equipos de fabricación, sus accesorios, utensilios y todas las tuberías deben limpiarse y mantenerse de acuerdo con los procedimientos escritos que detallen las actividades a realizar.

**8.3.10** El sistema de generación y distribución de agua para uso farmacéutico debe ser diseñado, construido y mantenido para asegurar la calidad del agua.

**8.3.11** Los filtros empleados en la producción o envasado primario de productos deben ser de materiales que no liberen fibras u otros cuerpos extraños.

## **9. Validación y calificación**

### **9.1 Generalidades.**

Un elemento esencial para el cumplimiento de las BPF es la validación, que nos permite demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los medicamentos.

### **9.2 Impacto de la validación.**

El fabricante debe determinar el impacto de los elementos de la fabricación en la calidad del producto, utilizando la gestión de riesgos como una herramienta para establecer el alcance de la calificación y validación.

### **9.3 Calificación y validación.**

Un requisito esencial para la validación es la calificación de todos los elementos involucrados en el proceso, sistema o método a validar.

### **9.4 PMV.**

**9.4.1** Debe existir un plan escrito para el desarrollo de las actividades de calificación y validación, el cual debe ser autorizado por el mayor nivel jerárquico de la organización y por el Responsable Sanitario, en el que debe quedar establecido el alcance, las responsabilidades y las prioridades de la calificación y validación.

#### **9.4.2** El PMV debe contener:

##### **9.4.2.1** Política de validación.

##### **9.4.2.2** Estructura organizacional para las actividades de validación.

##### **9.4.2.3** Responsabilidades.

##### **9.4.2.4** Comité de validación.

##### **9.4.2.5** Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar.

##### **9.4.2.6** Formatos o referencia cruzada a protocolos y reportes.

##### **9.4.2.7** Matriz de capacitación y calificación.

**9.4.2.8** Control de cambios.

**9.4.2.9** Referencia a documentos aplicables.

**9.4.2.10** Métodos analíticos.

**9.4.2.11** Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.

**9.4.2.12** Sistemas críticos.

**9.4.2.13** Equipo de producción y acondicionamiento.

**9.4.2.14** Procesos o métodos de limpieza.

**9.4.2.15** Procesos de producción y acondicionamiento.

**9.4.2.16** Mantenimiento del estado validado.

**9.4.2.17** Debe incluir un programa de actividades, el cual deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.

**9.5** Protocolos de calificación y validación.

Se debe contar con protocolos escritos donde se especifique cómo se realizará la calificación y validación, éstos deben especificar las etapas críticas e incluir los criterios de aceptación.

**9.5.1** Reportes de calificación y validación.

Se debe contar con reportes escritos de la calificación y validación que demuestren la rastreabilidad al protocolo correspondiente, éstos deben incluir los resultados obtenidos, las desviaciones observadas y conclusiones. Cualquier cambio al protocolo durante la ejecución debe documentarse y justificarse.

**9.6** Calificación. La calificación se debe efectuar mediante las siguientes cuatro etapas consecutivas:

**9.6.1** Deben contar con calificación de diseño basada en los requerimientos de usuario.

**9.6.2** Deben contar con calificación de instalación con base en los requisitos del fabricante.

**9.6.3** Deben contar con calificación de operación basada en las condiciones e intervalos de operación establecidas por el fabricante y usuario.

**9.6.4** Deben contar con calificación de desempeño que demuestre que el equipo y sistema cumple con los requisitos previamente establecidos en condiciones de uso rutinario y dentro de los intervalos de trabajo permitidos para cada producto.

**9.6.5** No se podrá continuar con la siguiente etapa de calificación, sin antes haber concluido satisfactoriamente la precedente.

**9.6.5.1** Los instrumentos críticos de medición involucrados en la calificación, deben estar calibrados.

**9.7** Validación de procesos.

**9.7.1** Validación prospectiva.

**9.7.1.1** La validación del proceso de la fabricación de medicamentos debe realizarse previo a su distribución y comercialización.

**9.7.1.2** La validación debe realizarse en lotes a escala industrial, empleando al menos tres lotes consecutivos en un periodo de tiempo definido, los cuales deben aportar la cantidad suficiente de datos para demostrar que el proceso es capaz y consistente.

**9.7.1.3** Los lotes producidos con fines de validación de proceso podrán ser comercializados si éstos cumplen con: todos los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación, las conclusiones del reporte de validación satisfactorio y las especificaciones de liberación previamente establecidas.

**9.7.2** Validación concurrente.

**9.7.2.1** La validación concurrente es aceptable en casos tales como: demanda limitada, vidas medias cortas, por emergencia sanitaria, mantenimiento del estado validado, entre otros; esta decisión deberá ser previamente justificada y aprobada por el Responsable Sanitario o Persona Autorizada. Los requisitos de documentación deben ser los mismos que para la validación prospectiva.

**9.7.2.2** Los lotes producidos bajo este enfoque, podrán ser comercializados si éstos cumplen con: todos los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación, las conclusiones del reporte de validación satisfactorio de cada lote y las especificaciones de liberación previamente establecidas.

**9.7.2.3** Debe establecerse un sistema de verificación continua de procesos que considere el monitoreo y evaluación de los atributos críticos de calidad, parámetros críticos de procesos y tendencias.

#### **9.8 Calificación del sistema HVAC.**

**9.8.1** El sistema HVAC debe calificarse tomando en consideración al menos los siguientes parámetros: temperatura y HR de las áreas que alimenta, volumen de inyección y extracción de aire, diferenciales de presión entre las áreas, número de cambios de aire, conteo de partículas, flujos de aire, niveles de limpieza, velocidad de flujo y pruebas de integridad de los filtros HEPA.

#### **9.9 Calificación de sistemas de agua.**

**9.9.1** La calificación de los sistemas de agua para uso farmacéutico debe realizarse conforme a la FEUM y sus suplementos.

#### **9.10 Validación de limpieza.**

**9.10.1** Se debe realizar la validación de limpieza con el objetivo de demostrar la efectividad de los procedimientos de limpieza.

**9.10.2** Los métodos de limpieza deben ser acordes a la naturaleza de los productos.

**9.10.2.1** Cuando el método de limpieza incluya procesos de sanitización, esterilización y/o descontaminación, éstos deberán ser validados.

**9.10.3** Se deben utilizar métodos analíticos validados considerando la técnica de muestreo, para detectar contaminantes o trazas.

**9.10.4** Se deben validar los procedimientos de limpieza de las superficies que estén en contacto con el producto.

**9.10.5** Si varios productos son procesados en el mismo equipo, y éste utiliza el mismo procedimiento de limpieza, puede usarse un producto representativo para la validación o el criterio del "peor caso". Esta selección puede estar basada en la solubilidad y dificultad de limpieza y los cálculos de los límites residuales con base en una combinación de la concentración, toxicidad y estabilidad.

**9.10.6** La validación de limpieza debe realizarse en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios.

**9.10.7** La vigencia de la limpieza de los equipos de fabricación, accesorios, utensilios y todas las tuberías debe establecerse con base en los resultados de la validación.

#### **9.11 Validación de métodos analíticos.**

**9.11.1** Los métodos analíticos no farmacopeicos deben validarse conforme a la FEUM y sus suplementos.

**9.11.2** Cuando se utilizan métodos farmacopeicos, se debe demostrar la verificación del sistema y su aplicabilidad al producto e instalaciones.

#### **9.12 Validación de procesos asépticos.**

**9.12.1** En productos que pretenden ser estériles y que no son sometidos a esterilización terminal, cada una de las operaciones unitarias involucradas deben validarse independientemente y confirmarse en conjunto.

**9.12.2** La validación de procesos asépticos debe realizarse conforme a la FEUM y sus suplementos.

#### **9.13 Validación de sistemas computacionales.**

**9.13.1** Los sistemas computacionales que impactan en la calidad del producto deben estar validados.

**9.13.2** Deben contar con un sistema de protección, integridad y respaldo de la información.

**9.13.3** El acceso a éstos debe ser controlado.

**9.13.4** Cuando un sistema computarizado genere registros electrónicos y/o emplee firmas electrónicas, éstos deben ser considerados en la validación:

**9.13.4.1** Son considerados registros electrónicos los documentos y registros que son creados, modificados, mantenidos, archivados, recuperados y/o transmitidos a través de sistemas electrónicos.

**9.13.4.2** Para firmas electrónicas:

**9.13.4.2.1** Estas deben ser únicas para cada persona e intransferibles.

**9.13.4.2.2** Cuando el uso de firmas electrónicas sea adoptado, se debe establecer la fecha a partir de la cual las firmas electrónicas son vigentes y equivalentes a las firmas autógrafas.

**9.13.4.2.3** Las firmas electrónicas deben contar con al menos dos elementos distintos tales como un código de identificación y una contraseña.

**9.14** Mantenimiento del estado validado.

**9.14.1** Debe ser revisado periódicamente el estado validado y fundamentarse en una evaluación de análisis de riesgo. Debe incluir una revisión a las instalaciones, sistemas, equipos y procesos.

**9.14.2** Cuando un cambio afecte la calidad o características del producto, debe llevarse a cabo una nueva calificación y/o validación.

**9.15** Guías para la calificación y validación.

**9.15.1** Se podrán utilizar como apoyo para realizar la calificación y validación, las guías nacionales e internacionales descritas en la bibliografía de esta Norma.

## **10. Sistemas de fabricación**

Los sistemas de fabricación farmacéuticos deben seguir procedimientos escritos para asegurar el cumplimiento de las BPF. Las características de cada sistema estarán condicionadas entre otros elementos por la naturaleza de los procesos, la forma farmacéutica y las especificaciones de calidad de cada producto.

**10.1** Control de Insumos.

**10.1.1** Generalidades.

**10.1.1.1** Debe haber procedimientos escritos para realizar la recepción, identificación, almacenamiento, control y manejo de todos los insumos que se utilizan en la fabricación de los medicamentos.

**10.1.1.2** Los insumos deben comprarse, cuando sea posible, directamente del fabricante.

**10.1.1.2.1** Se debe asegurar que los certificados de análisis de los insumos sean los emitidos por el fabricante.

**10.1.1.3** Los insumos en cualquiera de las etapas de fabricación, deben ser manejados y almacenados de tal manera que prevengan su contaminación y alteración.

**10.1.1.4** Los insumos y productos en cualquiera de las etapas de fabricación, no se deben colocar directamente sobre el piso.

**10.1.1.4.1** Las tarimas y contenedores utilizados dentro de las áreas de producción deberán ser de fácil limpieza y evitar desprendimiento de partículas.

**10.1.1.5** Los insumos deben ser identificados con un número de lote interno de acuerdo a cada embarque recibido.

**10.1.1.5.1** Cuando en un embarque se reciban diferentes lotes, cada lote debe ser considerado por separado para muestreo, análisis y liberación.

**10.1.1.5.2** Cuando se trate de una partida de un lote ya recibido se deben establecer los criterios para evaluar o analizar los insumos.

**10.1.1.6** El número de lote debe ser utilizado para registrar el uso de cada insumo. Cada lote debe ser identificado con su estatus: cuarentena, aprobado o rechazado.

**10.1.1.7** Se debe contar con un sistema que asegure que los insumos son utilizados bajo el criterio de Primeras Caducidades–Primeras Salidas o Primeras Entradas–Primeras Salidas.

**10.1.1.8** Cuando en el control de los insumos se utilicen sistemas computarizados, éstos deben estar validados, y la identificación manejada a través de etiquetas o códigos.

**10.1.1.9** Los insumos cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en cuarentena, para su reanálisis o disposición final.

**10.1.1.10** Los insumos rechazados, deben ser identificados y segregados para prevenir su uso en la fabricación.

**10.1.2 Recepción.**

**10.1.2.1** En la recepción de insumos se debe revisar que cada contenedor o grupo de contenedores, estén íntegros, identificados con al menos nombre, cantidad y número de lote.

**10.1.2.2** Los insumos deben ser identificados para su almacenamiento indicando al menos la siguiente información:

**10.1.2.2.1** El nombre y la denominación internacional, cuando aplique.

**10.1.2.2.2** El número de lote interno.

**10.1.2.2.3** Cantidad y número de contenedores.

**10.1.2.2.4** El estatus.

**10.1.2.2.5** La fecha de caducidad o de reanálisis.

**10.1.3 Muestreo.**

**10.1.3.1** Los insumos, deben ser almacenados en cuarentena, hasta que hayan sido muestreados, analizados o evaluados y liberados por la Unidad de Calidad para su uso.

**10.1.3.2** Se deben tomar muestras representativas de cada lote y partida.

**10.1.3.2.1** El número de contenedores a muestrear, y la cantidad de material tomado de cada contenedor, debe estar basada en criterios estadísticos de variabilidad del insumo, niveles de confianza, historial de calidad del proveedor, y la cantidad necesaria para análisis y la muestra de retención requerida.

**10.1.3.3** Se debe realizar el muestreo considerando lo siguiente:

**10.1.3.3.1** Los contenedores deben ser limpiados y/o sanitizados, para prevenir la introducción de contaminantes.

**10.1.3.3.2** Para el muestreo de insumos estériles, se debe utilizar instrumental estéril y técnicas asépticas de muestreo.

**10.1.3.3.3** Cuando se tome muestra a distintos niveles, deberán ser analizadas de manera independiente.

**10.1.3.3.4** Las muestras tomadas deben ser identificadas.

**10.1.3.3.5** Los contenedores muestreados, deben indicarlo en su identificación.

**10.1.4 Surtido.**

**10.1.4.1** Se debe asegurar la rastreabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas.

**10.1.4.2** Los insumos deben ser pesados o medidos conforme a procedimientos escritos y esta actividad debe ser verificada por una segunda persona.

**10.1.4.2.1** Se debe verificar que los insumos surtidos han sido previamente aprobados por la Unidad de Calidad y tener la fecha de caducidad o reanálisis vigente.

**10.1.4.3** Las cantidades a surtir deben corresponder a la orden de producción o acondicionamiento.

**10.1.4.4** Si un insumo es removido del contenedor original a otro, el nuevo contenedor debe ser identificado de igual manera.

**10.1.4.5** Los materiales impresos deben ser almacenados y transportados por separado en contenedores cerrados para evitar mezclas.

**10.1.4.6** Los insumos surtidos para la fabricación deben estar separados por lote de producto en el que serán utilizados.

**10.2 Control de las Operaciones de Fabricación.**

**10.2.1** Las operaciones de fabricación se deben realizar por personal calificado y supervisado por personal que tenga la experiencia, conocimientos y formación académica que correspondan con la actividad que supervisa.

**10.2.2** El acceso a las áreas de fabricación debe ser restringido y controlado.

**10.2.2.1** Cuando se fabriquen productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, se deben establecer controles específicos para el personal y manejo del producto.

**10.2.3** Antes de iniciar la fabricación se debe verificar la limpieza de áreas y equipos y, que no exista materia prima, producto, residuo de producto o documentos de la operación anterior y que no sean requeridos para la operación.

**10.2.4** Las áreas de fabricación del medicamento deben mantener las condiciones que correspondan a la clasificación conforme al Apéndice A (Normativo).

**10.2.5** Las operaciones de diferentes productos o lotes no deben realizarse simultáneamente o consecutivamente en el mismo cuarto, excepto cuando no exista un riesgo de contaminación cruzada.

**10.2.6** El flujo de insumos debe realizarse en una secuencia lógica de tal manera que se prevenga el riesgo de contaminación cruzada.

**10.2.7** Se deben establecer medidas durante las operaciones de fabricación que minimicen el riesgo de contaminación cruzada.

**10.2.8** En cada etapa del proceso se deben proteger de contaminación microbiana o de otro tipo, a los productos y/o materiales.

**10.2.9** Se deben establecer controles que aseguren que los productos fabricados no contengan residuos de metales provenientes del proceso.

**10.2.10** Los envases primarios se deben utilizar limpios.

**10.2.10.1** Las operaciones de lavado y sopleteado se deben establecer o referenciar en las instrucciones de producción y controlarse.

**10.2.11** Cuando se trabaje con materiales y productos secos, se deben tener precauciones para prevenir la generación y diseminación de polvo.

**10.2.12** Todos los materiales, contenedores, equipos y áreas utilizadas, deben ser identificados con los datos del producto, el número de lote y la etapa de fabricación.

**10.2.13** Cada lote de producto se debe controlar desde el surtido mediante la orden de producción o acondicionamiento.

**10.2.14** Cuando se requiera efectuar ajustes de la cantidad a surtir, en función de la potencia de los fármacos, debe calcularse y aprobarse por personal autorizado y quedar documentado en la orden de producción.

**10.2.15** El uso de documentos dentro de las áreas de producción no debe representar un riesgo a la calidad del producto y al personal.

**10.2.16** La adición y el orden de los insumos durante la fabricación debe realizarse y verificarse de acuerdo a las instrucciones de fabricación.

**10.2.17** La realización de controles en proceso durante la producción no debe afectar al proceso ni poner en riesgo la calidad del producto y al personal.

**10.2.18** Los resultados de las pruebas y análisis realizados para el control del proceso, deben registrarse o anexarse al expediente de producción o acondicionamiento.

**10.2.19** Cualquier desviación en los rendimientos indicados en la orden de producción o acondicionamiento, deben ser investigados antes de la liberación del lote.

**10.2.20** Deben establecerse los tiempos para cada etapa crítica del proceso de producción y cuando el producto no continúe inmediatamente a la siguiente etapa se deben especificar sus condiciones y periodo máximo de almacenamiento o de espera.

**10.2.21** En caso de que se requiera un mantenimiento durante la fabricación deben establecerse los procedimientos que describan las medidas para prevenir la afectación a las características de calidad de los insumos, productos y condiciones de las áreas.

**10.2.22** El producto terminado se considera en cuarentena hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por la Unidad de Calidad.

**10.3** Sistemas de producción de productos no estériles.

**10.3.1** Deben existir controles que prevengan la contaminación cruzada en los accesorios como mangas, matrices y filtros de los equipos que estén en contacto con el producto. Con base en una evaluación del riesgo y la validación de limpieza, se debe determinar el uso dedicado de éstos.



**10.3.2** Para mantener la rastreabilidad y la funcionalidad se debe contar con un registro del uso e inspección del estado que guardan los tamices, dosificadores, punzones y matrices.

**10.3.3** Los sistemas de alimentación y dosificación deben diseñarse de tal manera que minimicen la exposición de los insumos al ambiente.

**10.3.4** Las tolvas, tanques o marmitas deben contar con tapa y cuando se requiera, estar enchaquetados y con sistemas de control de agitación.

**10.3.5** El enjuague final de los equipos, accesorios y utensilios que estén en contacto con el producto debe realizarse con agua purificada nivel 1 o nivel 2 de acuerdo a los requerimientos del proceso.

**10.3.6** La calidad del agua usada en producción debe cumplir con lo establecido en la FEUM y sus suplementos.

**10.3.7** Para mezclas heterogéneas, como suspensiones, se debe mantener la homogeneidad durante todo el proceso de llenado, incluso después de paros de línea.

**10.4** Sistemas de producción de productos estériles.

**10.4.1** La producción de formas farmacéuticas estériles debe realizarse en áreas controladas conforme al Apéndice A (Normativo).

**10.4.2** Las operaciones de carga y descarga para la esterilización y despirogenización de insumos y materiales debe realizarse en un ambiente que asegure su condición de esterilidad y evite confusiones.

**10.4.3** En los procesos asépticos se debe efectuar el estudio de llenado simulado.

**10.4.3.1** Cada operación unitaria involucrada en el proceso aséptico deberá ser validada individualmente.

**10.4.3.2** Se debe establecer un programa para verificar el mantenimiento del estado validado que incluya al menos la frecuencia, número de unidades y presentaciones.

**10.4.3.3** Cuando se incluya una nueva presentación o existan cambios significativos en el proceso o equipos, debe llevarse a cabo una nueva validación.

**10.4.4** Debe realizarse la prueba de integridad a los filtros utilizados en el proceso de filtración antes y después de su uso.

**10.4.5** El número máximo de personas permitido en las áreas de procesos asépticos debe establecerse con base en la validación del proceso.

**10.4.5.1** La operación de rutina debe realizarse con el mínimo número de personas.

**10.4.6** La supervisión de las operaciones asépticas debe realizarse desde el exterior del área donde se realizan.

**10.4.7** El personal que participa en la producción y control de productos estériles debe recibir capacitación específica en conceptos básicos de microbiología, técnicas asépticas y de vestido, reglas de higiene y otros temas aplicables a productos estériles y ser calificado para tal fin.

**10.4.8** La indumentaria utilizada en áreas asépticas debe ser de materiales que minimicen la contaminación por partículas y tenga características de confort.

**10.4.8.1** Se deben establecer procedimientos específicos de lavado, preparación y esterilización de ésta.

**10.4.9** Se debe establecer el monitoreo microbiológico de rutina y los puntos de muestreo deben estar soportados en estudios de validación.

**10.4.10** El monitoreo de partículas debe realizarse durante el proceso aséptico desde el ensamble del equipo, analizar las tendencias y verificar el cumplimiento de los límites de alerta y acción establecidos.

**10.4.11** Se deben establecer y registrar los tiempos límites:

**10.4.11.1** Entre la esterilización y la utilización de los materiales.

**10.4.11.2** De almacenamiento del agua para producción de productos estériles.

**10.4.11.3** Entre la preparación y el llenado del producto.

**10.4.11.4** Entre el llenado y la esterilización del producto (para productos de esterilización terminal).

**10.4.11.5** Entre el inicio y término del proceso de llenado.

**10.4.11.6** De permanencia del personal que realiza el llenado aséptico.

**10.4.12** El enjuague final de los equipos, accesorios y utensilios que estén en contacto con el producto debe realizarse con agua para la fabricación de inyectables.

**10.4.13** Las soluciones inyectables deben inspeccionarse al 100% para la detección de partículas y otros defectos.

**10.4.13.1** Cuando la inspección para la detección de partículas se realice de forma visual, el personal que la realiza debe someterse a controles periódicos de agudeza visual y se debe indicar el tiempo máximo en que puede realizar esta operación en forma continua y debe estar calificado.

**10.4.13.2** Cuando por la naturaleza del envase y del producto, la inspección no sea efectiva, se deben establecer los controles que aseguren la calidad del producto.

**10.4.14** Se deben realizar pruebas de integridad al producto en su sistema contenedor-cierre.

**10.4.15** La fabricación de productos mediante el proceso aséptico sólo es permitida cuando el proceso de esterilización terminal no sea compatible con el producto.

**10.4.16** Cuando los productos lleven esterilización terminal deben existir barreras físicas e indicadores para diferenciar entre el producto no estéril y el estéril, con la finalidad de evitar confusiones.

**10.4.16.1** Se debe realizar una conciliación del producto antes y después de la esterilización.

**10.4.16.2** Se deben establecer controles para el manejo de las muestras para control de calidad.

**10.4.17** La preparación de productos que lleven esterilización terminal debe realizarse en áreas clasificadas ISO clase 7 como mínimo.

**10.4.18** El manejo y llenado de preparaciones asépticas debe realizarse en un área ISO clase 5, rodeada de un ambiente ISO clase 6.

**10.4.19** Cuando el sistema contenedor-cierre no esté herméticamente cerrado el producto debe manejarse en ISO clase 5.

**10.4.20** Cuando se utilicen sistemas móviles de flujo laminar éstos deben ser calificados y las operaciones realizadas ser parte de la validación del proceso.

**10.5** Biológicos y Biotecnológicos.

**10.5.1** Generalidades.

**10.5.1.1** La fabricación de productos biológicos y biotecnológicos implica condiciones y precauciones adicionales de acuerdo a la naturaleza y riesgo del material biológico involucrado, aunado a la variabilidad biológica implícita.

**10.5.1.2** Se consideran productos biológicos a las vacunas, toxoides, toxinas, hormonas macromoleculares, enzimas, sueros y antitoxinas de origen animal, y hemoderivados; y productos biotecnológicos a toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, tales como proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, entre otros.

**10.5.1.3** Algunos de los productos biológicos son obtenidos por técnicas de ADN recombinante, extracción a partir de tejidos biológicos, propagación de agentes vivos en embriones o animales, cultivos microbianos y celulares.

**10.5.1.4** La aplicación del punto 10.5 y sus subpuntos de esta Norma, es aplicable a los productos biológicos y biotecnológicos. Los requisitos específicos para hemoderivados y biotecnológicos se encuentran descritos en los puntos 10.5.6 y 10.5.7 de esta Norma, respectivamente.

**10.5.1.5** Además de lo indicado en el punto 10.5 y sus subpuntos de esta Norma, debe cumplirse con lo establecido en la FEUM vigente.

**10.5.2** Personal.

**10.5.2.1** Todo el personal relacionado a la fabricación de estos productos deberá recibir entrenamiento específico en los procesos en los que intervienen y en técnicas de higiene y microbiología, incluyendo aquel personal que no participa directamente en la producción del medicamento como son: personal de limpieza, mantenimiento y control de calidad.

**10.5.2.2** El personal estará bajo la autoridad de una persona que se encuentre calificada en técnicas utilizadas en la fabricación de estos productos y que posee el conocimiento científico en su fabricación y manejo. El personal deberá incluir especialistas en inmunología, bacteriología, virología, biología molecular, genética u otras áreas de conocimiento que sean requeridas de acuerdo a la naturaleza del producto y de los procesos.

**10.5.2.3** El personal involucrado en la fabricación de vacunas deberá estar inmunizado y ser monitoreado de acuerdo a la naturaleza del agente biológico utilizado.

**10.5.2.3.1** El personal involucrado en la producción y manejo de animales deberá estar inmunizado y ser monitoreado de acuerdo al riesgo y naturaleza del producto.

**10.5.2.3.2** Deberán implementarse medidas equivalentes para empleados temporales, contratistas, auditores o alguna otra persona previamente autorizada a ingresar a las áreas.

**10.5.2.3.3** El personal involucrado en la fabricación de vacuna BCG deberá estar sujeto a control médico periódico incluyendo pruebas de tuberculosis activa.

**10.5.2.4** Durante la jornada de trabajo el personal no deberá pasar de las áreas donde se manejan microorganismos o animales a otras áreas, a menos que existan medidas de descontaminación efectivas, incluyendo el cambio completo de indumentaria.

**10.5.2.5** Debe existir un programa de capacitación del personal en prácticas de bioseguridad y contención biológica; el programa debe incluir al personal directo, al indirecto, al fijo o al contratado de forma temporal.

**10.5.3** Instalaciones y equipos.

**10.5.3.1** Algunas etapas del proceso de fabricación, especialmente cuando se usan microorganismos vivos, podrán efectuarse mediante la utilización de instalaciones, equipos y utensilios dedicados, la producción por campaña o sistemas cerrados para evitar riesgos de contaminación cruzada.

**10.5.3.2** Las áreas de producción de la vacuna BCG deberán ser dedicadas e independientes.

**10.5.3.3** Las instalaciones en donde se manejen organismos formadores de esporas, hasta el proceso de inactivación, deberá llevarse a cabo en instalaciones dedicadas.

**10.5.3.4** La producción con microorganismos vivos o atenuados debe realizarse en áreas dedicadas.

**10.5.3.5** Los sistemas de aire de las áreas donde se manejen vacunas con microorganismos vivos o atenuados deberán estar diseñadas para permitir la descontaminación y este proceso debe validarse.

**10.5.3.6** Las áreas, equipos, materiales y utensilios utilizados deberán someterse a un proceso de inactivación validado.

**10.5.3.7** Las operaciones deben llevarse a cabo de tal manera que se evite la contaminación del producto y del medio ambiente.

**10.5.3.8** Debe existir un sistema de contención biológica de acuerdo al nivel de bioseguridad requerido.

**10.5.3.9** Cuando se realice fabricación por campaña, el diseño y disposición de las áreas, servicios y equipos deberán permitir la descontaminación eficaz.

**10.5.3.10** Deben existir procedimientos en los que se establezcan las acciones previstas en caso de exposición accidental o derrame del material biológico.

**10.5.3.11** Las áreas utilizadas para el procesamiento de materiales biológicos, de tejidos y de cultivos celulares deben estar separadas de otras actividades consideradas de menor riesgo.

**10.5.3.12** No podrá recircularse el aire en las áreas donde el microorganismo patógeno se encuentre expuesto, en el caso de instalaciones que se encuentren por encima del nivel 2 de bioseguridad el aire deberá ser previamente tratado antes de su expulsión al exterior.

**10.5.3.13** El equipo utilizado durante el manejo de los organismos vivos debe ser diseñado de forma que mantenga los cultivos en estado puro y libre de contaminación.

**10.5.3.14** Los sistemas de canalización, las válvulas y los filtros de venteo, se deben diseñar de tal forma que faciliten su limpieza, descontaminación y, en su caso, esterilización.

**10.5.4** Bioterio.

**10.5.4.1** El bioterio debe encontrarse separado físicamente y ser independiente de las demás áreas. Deben existir medidas de descontaminación efectivas, incluyendo el cambio completo de indumentaria.

**10.5.4.2** El bioterio debe contar con área específica para el vestido y cambio de ropa.

**10.5.4.3** Las especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales utilizados para la producción y control de productos biológicos deberán cumplir con las disposiciones jurídicas aplicables.

**10.5.5 Producción.****10.5.5.1 Control de insumos.**

**10.5.5.1.1** Se debe realizar la prueba de promoción de crecimiento a los medios de cultivo utilizados en la fabricación.

**10.5.5.1.2** Para el caso de los insumos de origen animal, se deberá contar además con los controles microbiológicos y de agentes adventicios para garantizar la seguridad en su uso.

**10.5.5.1.3** Los organismos vivos deben ser manejados y conservados de manera que se mantenga su viabilidad, pureza y estabilidad genética.

**10.5.5.1.4** Los insumos de origen animal o los que se utilicen para su fabricación derivados de origen animal, deben presentar el certificado en el que indique que están libres de riesgo de TSE, BSE, fiebre aftosa, leucosis bovina y otros que representen un riesgo a la salud.

**10.5.5.1.5** Cuando el tiempo requerido para ejecutar un análisis sea muy largo, se puede autorizar el uso de una materia prima de origen biológico, antes de obtener los resultados de las pruebas correspondientes para su liberación. En tales casos, la liberación del producto terminado debe estar condicionada a la obtención de resultados satisfactorios de todas las pruebas pendientes de todas sus materias primas.

**10.5.5.2 Banco celular y lote semilla.**

**10.5.5.2.1** Las especificaciones de los insumos empleados para la preparación de los bancos celulares maestro y de trabajo, deben incluir su fuente, origen y los controles necesarios para asegurar que son adecuados para su uso.

**10.5.5.2.2** La producción de medicamentos de origen biológico obtenidos por cultivo microbiano, cultivo celular o propagación en embriones o animales debe realizarse con base en bancos celulares y/o lotes semilla maestros y de trabajo.

**10.5.5.2.3** El número de pases entre el banco celular y/o lote semilla y el producto terminado debe corresponder a la condición autorizada.

**10.5.5.2.4** Debe documentarse el origen e historia de los bancos celulares y/o lotes semilla, la construcción del sistema vector-hospedero para la proteína de interés y debe contarse con la caracterización del genotipo y fenotipo.

**10.5.5.2.5** Debe documentarse la información sobre estabilidad genética de los bancos celulares y/o lotes semilla, como retención del plásmido y otros marcadores utilizados durante la producción y almacenamiento. Asimismo, se debe demostrar su pureza mediante controles que demuestren que están libres de agentes microbianos adventicios y de contaminantes celulares.

**10.5.5.2.6** Se deben conservar los registros de uso de los viales de los bancos celulares y/o lotes semilla y de las condiciones de almacenamiento.

**10.5.5.2.7** Los bancos celulares y/o lotes semilla deben ser mantenidos de forma separada de otros materiales, bajo condiciones de almacenamiento diseñadas con el objetivo de mantener su viabilidad y evitar su contaminación.

**10.5.5.2.8** Los contenedores de almacenamiento de los bancos celulares y/o lotes semilla deben estar cerrados herméticamente, etiquetados y mantenidos a la temperatura establecida. La temperatura de almacenamiento de los congeladores debe ser registrada de forma continua. Se debe registrar cualquier desviación de los límites establecidos y toda medida correctiva que se tome. Así como contar con un plan de contingencia en caso de falla de los sistemas de criopreservación.

**10.5.5.2.9** El acceso a los bancos celulares y/o lotes semilla debe estar limitado al personal autorizado.

**10.5.5.2.10** Se debe contar con un procedimiento que asegure el control de uso, manejo y mantenimiento de los bancos celulares y/o lotes semilla.

**10.5.5.2.11** La caracterización de los bancos celulares debe incluir:

**10.5.5.2.11.1** Identificación en cuanto a especie, retención de plásmido y expresión de la proteína de interés, cuando aplique.

**10.5.5.2.11.2** Características de crecimiento y morfología (técnicas microscópicas).

**10.5.5.2.11.3** Cariotipo para líneas de células.

**10.5.5.2.11.4** Número de pases.

**10.5.5.2.12** El manejo de los lotes de siembra y bancos celulares, se debe realizar en ambientes controlados.

**10.5.5.2.13** Se deben controlar periódicamente los bancos celulares para determinar que sean adecuados para su uso.

**10.5.5.3** Control de la producción.

**10.5.5.3.1** Los productos y materiales biológicos antes de su desecho deberán ser inactivados y colocados en contenedores cerrados y seguros hasta su disposición final, conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

**10.5.5.3.2** La adición de insumos o medios de cultivo en los procesos de fermentación o propagación se debe realizar bajo condiciones controladas que aseguren la no contaminación del producto.

**10.5.5.3.3** Los condensados o gases con microorganismos vivos que se pueden formar en los procesos de fabricación se deben contener y tratar para prevenir su transferencia al medio ambiente.

**10.5.5.3.4** La adición de sustratos, soluciones reguladoras, antiespumantes, soluciones para el ajuste de acidez o alcalinidad debe realizarse por puertos que cuenten con filtros para la esterilización de éstos.

**10.5.5.3.5** Debe existir un sistema que incluya instalaciones, equipos y servicios, que permitan separar y distinguir claramente entre los productos sometidos a un proceso de remoción o inactivación viral de los que no han recibido este tratamiento.

**10.5.5.3.6** Los procesos de inactivación y remoción viral deberán estar validados.

**10.5.5.3.6.1** La validación de estos procesos debe realizarse fuera de las áreas de fabricación, cuando aplique.

**10.5.5.3.6.2** Cualquier desviación en estos procesos debe ser investigada y se debe evaluar el impacto en la seguridad del producto terminado antes de su liberación.

**10.5.5.3.6.3** Se deben tener precauciones para evitar una potencial contaminación viral desde los pasos pre-inactivación/eliminación viral y post-inactivación/eliminación viral.

**10.5.5.3.7** Se debe establecer el método utilizado para la separación de la biomasa de la fase líquida, que incluya los parámetros de control para la obtención de cosechas, así como los rendimientos obtenidos.

**10.5.5.3.8** Se debe validar el proceso de purificación, mediante el cual se demuestre que los contaminantes residuales se reducen sistemáticamente a un nivel establecido que no represente un riesgo de toxicidad o afecte la seguridad del producto.

**10.5.5.3.9** El uso de las columnas de cromatografía debe ser dedicado por producto y se debe realizar la descontaminación y esterilización de éstos entre la fabricación de cada lote.

**10.5.5.3.10** Se debe llevar un registro del uso de las columnas de cromatografía y determinarse su vida útil con base en los criterios establecidos.

**10.5.5.3.11** Las aguas residuales que puedan contener microorganismos patógenos deben ser descontaminadas previamente a su tratamiento y disposición final.

**10.5.6** Hemoderivados.

**10.5.6.1** Las áreas de producción deben ser exclusivas e independientes de otro tipo de productos y su clasificación debe estar acorde al proceso que se realice en ellas conforme al Apéndice A (Normativo).

**10.5.6.2** Las instalaciones, equipos y servicios de las etapas de fraccionamiento, inactivación y remoción viral, formulación y llenado, deberán ser independientes.

**10.5.6.3** Se debe contar con un Expediente Maestro de Plasma, que describa las actividades relacionadas con la recepción, análisis, reactivos, transporte y almacenamiento del plasma empleado como insumo, el cual deberá mantenerse actualizado.

**10.5.6.4** Deben tener registros de los donantes de plasma, de acuerdo a los procedimientos que definan los criterios de selección, las pruebas de detección de enfermedades infecciosas de transmisión sanguínea y los registros de selección de donantes.

**10.5.6.5** Se debe establecer un sistema documentado que asegure la rastreabilidad del plasma desde el donante, el centro de recolección, la planta de producción y los lotes de los productos hemoderivados. Este sistema debe cumplir con las disposiciones jurídicas aplicables en materia de datos personales.

**10.5.6.6** La sangre o el plasma utilizado para la fabricación de hemoderivados deberá ser colectado de establecimientos que cuenten con la autorización sanitaria correspondiente y cumplir con las disposiciones jurídicas aplicables.

**10.5.6.7** Deberán además contar con un certificado de análisis que incluya las pruebas realizadas por el establecimiento que hizo la recolección.

**10.5.6.8** El establecimiento fabricante del hemoderivado debe implementar los controles de calidad que garanticen el uso seguro de estos materiales.

**10.5.6.9** El uso de plasma importado deberá realizarse bajo los criterios establecidos por la Secretaría.

**10.5.6.10** Es obligación del Responsable Sanitario del establecimiento la liberación del plasma utilizado en la fabricación de hemoderivados y de asegurar que cumple los requisitos y especificaciones establecidos.

**10.5.6.10.1** Sólo podrá autorizar el uso de mezclas de plasma con resultados negativos de marcadores virales, de acuerdo con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana citada en el punto 2.14, del apartado de Referencias, de esta Norma y en la FEUM y que cumplan las especificaciones establecidas en el expediente de registro.

**10.5.6.11** La fabricación de hemoderivados puede incluir algunas de las siguientes etapas de proceso como mezcla de plasma, muestreo de la mezcla, fraccionamiento, purificación, inactivación/remoción de virus, formulación, llenado y acondicionado.

**10.5.6.12** La mezcla de plasma homogéneo obtenido debe ser analizado utilizando métodos validados y cumplir con las especificaciones establecidas en el expediente de registro.

**10.5.6.13** Se debe determinar la vida útil a través de estudios de estabilidad de los productos intermedios que no se procesen inmediatamente.

**10.5.6.14** Se debe establecer un contrato técnico para el uso de productos intermedios para la continuación de un proceso de fabricación en un sitio distinto y éste debe incluir las condiciones necesarias para garantizar la cadena de frío.

**10.5.6.15** Se deberá contar con el protocolo resumido de fabricación acorde con las disposiciones jurídicas aplicables, hasta la etapa en la que se reciba el hemoderivado.

**10.5.6.16** Se deben conservar muestras de retención de cada mezcla de plasma utilizado para la fabricación de hemoderivados hasta un año después de la fecha de caducidad del producto terminado. Se podrá utilizar una mezcla de plasma para fabricar más de un lote de producto terminado.

**10.5.7** Productos biotecnológicos.

**10.5.7.1** Instalaciones y equipos.

**10.5.7.1.1** Las instalaciones, equipos y utensilios en las que se fabrica el biofármaco, deberán ser dedicadas para este tipo de productos.

**10.5.7.1.1.1** La fabricación de distintos biofármacos en las mismas instalaciones y equipos podrá realizarse mediante campañas y previo análisis de riesgo.

**10.5.7.1.1.2** La clasificación de las áreas de fabricación de los biofármacos serán definidas de acuerdo al proceso, previo análisis de riesgo.

**10.5.7.1.2** Los procesos de formulación, llenado y acondicionado podrán llevarse a cabo en instalaciones no dedicadas y clasificadas conforme al Apéndice A (Normativo), previo análisis de riesgo.

**10.5.7.1.3** La limpieza y/o esterilización de los accesorios de tanques de fermentación y cultivo que lo requieran debe hacerse siguiendo un proceso validado.

**10.5.7.2** Bioproceso.

**10.5.7.2.1** Se deben establecer controles para las siguientes etapas del bioproceso: propagación, fermentación o cultivo celular, cosecha, purificación e inactivación, entre otras.

**10.5.7.2.2** Los controles de proceso deben tener en consideración, lo siguiente:

**10.5.7.2.2.1** Seguimiento del proceso de crecimiento celular, pureza microbiana, viabilidad celular y cuando aplique, niveles de endotoxinas y/o pirógenos.

**10.5.7.2.2.2** Número de cosechas en cultivo continuo, las cuales deberán cumplir la especificación establecida.

**10.5.7.2.2.3** Cuando aplique, seguridad viral.

**10.5.7.2.2.4** Control de impurezas.

**10.5.7.2.3** La evidencia documental de los controles en proceso efectuados debe formar parte del expediente de fabricación.

**10.5.7.2.4** Debe contarse con un procedimiento para detectar contaminantes.

**10.5.7.2.5** Todos los contaminantes deben identificarse, investigarse, documentarse, determinar la(s) causa(s) y establecer las CAPA.

**10.5.7.2.6** Debe contarse con un procedimiento para la descontaminación de los equipos o sistemas causantes de la contaminación.

**10.5.7.3** Cultivo celular y/o microbiano.

**10.5.7.3.1** Las manipulaciones que utilicen recipientes abiertos, deberán ser llevadas a cabo en una campana de bioseguridad o en condiciones ambientales controladas.

**10.5.7.3.2** Siempre que sea posible, se deben utilizar sistemas cerrados o contenidos para permitir la adición aséptica de substratos celulares, medios de cultivo, suplementos, soluciones amortiguadoras y gases. Si la inoculación de un recipiente inicial o las transferencias o adiciones subsecuentes (medios, soluciones amortiguadoras) es ejecutada en recipientes abiertos, deberá haber controles y procedimientos establecidos para minimizar los riesgos por contaminación.

**10.5.7.3.3** El manejo de los cultivos debe llevarse a cabo a través de sistemas de contención, que por diseño sean capaces de mantener la viabilidad, pureza y evitar su dispersión. Ésta debe ser determinada de acuerdo al nivel de bioseguridad que le corresponda.

**10.5.7.3.4** Se debe monitorear la viabilidad celular, estableciendo los controles.

**10.5.7.3.5** Cuando se utilice un cultivo continuo, se tendrán especialmente en cuenta los requisitos de control de calidad que corresponden a este tipo de método de producción.

**10.5.7.3.6** Cuando el proceso de fabricación no sea continuo, deben proporcionarse datos de estabilidad que fundamenten las condiciones y tiempo de almacenamiento de los productos intermedios almacenados durante el proceso.

**10.5.7.3.7** Se debe dar seguimiento a los parámetros críticos de operación, para garantizar la consistencia del proceso establecido. Deben controlarse también el crecimiento celular, la pureza, rendimiento, así como la renovación de medio de cultivo cuando se trate de cultivos continuos.

**10.5.7.3.8** El medio de cultivo debe esterilizarse antes de su uso. Debe existir un procedimiento que describa las acciones para detectar la posible contaminación y tomar las acciones para evitarla.

**10.5.7.4** Cosecha y purificación.

**10.5.7.4.1** Los procesos de cosecha y purificación que remueven o inactivan al organismo productor, desechos celulares (minimizando la degradación, contaminación, y pérdida de calidad), deben asegurar que el producto intermedio o el biofármaco se obtienen con una calidad consistente.

**10.5.8** Control de calidad.

**10.5.8.1** Los materiales biológicos de referencia deben ser trazables a un estándar reconocido por la Organización Mundial de la Salud o por un Centro de Referencia Internacional.

**10.5.8.2** Cuando los materiales biológicos de referencia no estén disponibles, podrán emplear materiales de referencia internos debidamente caracterizados.

**10.5.8.3** Los controles de proceso que no puedan realizarse en el producto terminado, como la ausencia de virus, podrán realizarse en una etapa previa y esto deberá justificarse.

**10.5.8.4** Cuando sea necesario conservar muestras de productos intermedios para confirmar alguna prueba de control de calidad, éstas deberán conservarse en condiciones que aseguren su adecuada integridad.

**10.5.8.5** Cuando se requiera un monitoreo de los procesos de fabricación como en el caso de las fermentaciones, estos registros deberán anexarse al expediente del producto.

**10.5.9 Cadena de frío.**

**10.5.9.1** Deben existir procedimientos que describan la recepción, el manejo, el almacenamiento y el transporte de los materiales biológicos, productos intermedios, productos a granel y productos terminados, con la finalidad de mantener la cadena de frío.

**10.5.9.2** Todos los equipos para el almacenamiento deben ser calificados.

**10.5.9.3** La cadena de frío debe ser validada.

**10.5.9.4** Se debe contar con un sistema de monitoreo continuo de temperatura, para demostrar que la cadena de frío se ha mantenido y establecer por escrito las características de los contenedores, la configuración de los empaques y las responsabilidades de las personas involucradas en este proceso.

**10.5.9.5** Se debe establecer el tiempo que el producto puede permanecer fuera de refrigeración con base en estudios de estabilidad que aseguren que se mantiene dentro de especificaciones.

**10.5.9.6** Las excursiones de temperatura deben ser investigadas y deben establecerse las CAPA correspondientes.

**10.5.9.7** Debe existir un sistema de respaldo y un plan de contingencia para asegurar que en situaciones de emergencia se mantienen las condiciones de almacenamiento requeridas por el producto.

**10.5.10 Liberación de producto terminado.**

**10.5.10.1** La liberación de productos biológicos se sujetará a lo establecido en las disposiciones jurídicas aplicables.

**10.5.10.2** Los medicamentos biotecnológicos de fabricación nacional deben cumplir con lo que se indica en el punto 12, de esta Norma.

**10.5.10.3** Para medicamentos biotecnológicos de importación se deberá cumplir con el punto 12, de esta Norma, con excepción del punto 12.3, de esta Norma, además con lo siguiente:

**10.5.10.3.1** Contar con el certificado analítico del fabricante.

**10.5.10.3.2** Contar con un certificado analítico distinto al del fabricante, mediante el análisis de muestras acorde a la FEUM vigente y sus suplementos o de acuerdo a métodos analíticos validados.

**10.5.10.3.2.1** Los análisis correspondientes podrán ser realizados en su laboratorio de control de calidad o por un establecimiento que cuente con certificado de BPF emitido por la Secretaría.

**10.5.10.3.3** Cuando el fabricante cuente con un certificado de BPF emitido por la Secretaría con alcance al sitio de análisis del producto terminado presentará sólo el certificado analítico del fabricante.

**10.5.10.3.4** Acreditar que el lote y la muestra durante el transporte se mantuvo dentro de las condiciones adecuadas de temperatura y que el sistema contenedor-cierre no se afectó durante la transportación.

**10.6 Gases medicinales.**

**10.6.1 Generalidades.**

**10.6.1.1** Los gases medicinales pueden ser obtenidos a través de fuentes naturales o procesos químicos, seguidos del proceso de purificación y envasado de éstos. En este capítulo se enlistan requerimientos específicos en su producción, instalaciones, equipos y servicios.

**10.6.1.2** Los gases medicinales deben cumplir con lo establecido en el capítulo específico de la FEUM.

**10.6.2 Documentación.**

**10.6.2.1** Se debe asegurar la rastreabilidad del llenado de cada contenedor por cada lote de cilindros o envases criogénicos.

**10.6.2.2** Debe existir un expediente de cada lote de gas destinado a surtir cilindros o tanques cisterna a hospitales, este expediente debe incluir al menos lo siguiente:

**10.6.2.2.1** Nombre del producto.

**10.6.2.2.2** Composición y pureza.

**10.6.2.2.3** Número de lote.

**10.6.2.2.4** Identificación de referencia para el tanque cisterna donde se transportó el gas.

**10.6.2.2.5** Fecha y hora de la operación de llenado.



**10.6.2.2.6** Identificación de la(s) persona(s) que llevan a cabo el llenado del tanque o cilindros.

**10.6.2.2.7** Rastreabilidad a los cilindros o tanques de almacenamiento utilizados.

**10.6.2.2.8** Actividades de llenado.

**10.6.2.2.9** Certificado de análisis de producto terminado que incluya las especificaciones establecidas en la FEUM, resultados y referencias de los métodos de análisis utilizados.

**10.6.2.2.10** Referencias cruzadas al estado de calibración de los instrumentos utilizados.

**10.6.2.2.11** Las desviaciones durante el proceso deben documentarse e investigarse antes de la liberación del lote.

**10.6.2.3** Debe existir un expediente del llenado por cada lote de cilindros o envases criogénicos y éste debe contener al menos lo siguiente:

**10.6.2.3.1** Nombre del producto.

**10.6.2.3.2** Composición y pureza.

**10.6.2.3.3** Número de lote.

**10.6.2.3.4** Fecha y hora del llenado.

**10.6.2.3.5** Etapas críticas y parámetros de la operación de llenado, tales como: limpieza o purga de la línea de llenado, recepción de materiales, preparación del equipo de llenado, llenado; indicando equipo utilizado y quién realizó cada operación.

**10.6.2.3.6** Identificación, capacidad nominal y número de cilindros o envases criogénicos antes del llenado.

**10.6.2.3.7** Actividades de pre-llenado.

**10.6.2.3.8** Controles de proceso para el llenado.

**10.6.2.3.9** Una muestra de la etiqueta de identificación del lote.

**10.6.2.3.10** Certificado de análisis de producto terminado que incluya las especificaciones establecidas en la FEUM, resultados y referencias de los métodos de análisis utilizados.

**10.6.2.3.11** Referencias cruzadas al estado de calibración de los instrumentos utilizados.

**10.6.2.3.12** Número de cilindros o envases criogénicos rechazados y motivo del rechazo.

**10.6.2.3.12.1** Se debe contar con un reporte de inspección del contenedor que indique que cumple con las especificaciones y requisitos establecidos en las disposiciones jurídicas aplicables.

**10.6.2.3.13** Conciliación de cilindros o envases criogénicos llenos aprobados y rechazados.

**10.6.2.3.14** Las desviaciones durante el proceso de llenado deben documentarse e investigarse antes de la liberación del lote.

**10.6.3** Personal.

**10.6.3.1** Todo el personal relacionado con la fabricación de gases medicinales deberá recibir entrenamiento en normas de seguridad, manejo de cilindros sujetos a presión, y el específico sobre el tipo de productos en los que intervienen incluyendo aquel personal que no participa directamente en la producción del gas medicinal como mantenimiento, control de calidad y los conductores de los camiones que transportan el gas.

**10.6.3.2** Todo el personal subcontratado que interviene en actividades que puedan afectar la calidad del producto debe ser entrenado, esto incluye al personal que da mantenimiento a válvulas y cilindros.

**10.6.4** Instalaciones y equipos.

**10.6.4.1** La fabricación de gases medicinales se realiza en circuito cerrado, por lo que las instalaciones para su fabricación deberán estar diseñadas acorde a los requerimientos del proceso, sus requerimientos no están contemplados en el Apéndice A (Normativo).

**10.6.4.2** Las áreas donde se realice la revisión, preparación, llenado y almacenamiento de cilindros y envases criogénicos deben ser independientes y específicas para la producción de gases medicinales. El uso compartido con la producción de gases de otro grado es posible, siempre y cuando éstos se fabriquen como mínimo bajo las BPF de un gas medicinal establecidas en esta Norma.

**10.6.4.3** El uso de cilindros y envases criogénicos debe ser dedicado a la fabricación de gases medicinales.

**10.6.4.4** Se podrán utilizar las mismas áreas para la revisión, preparación, llenado y almacenamiento de cilindros y envases criogénicos para la preparación de otros gases, siempre que se sigan los mismos estándares de calidad y cumplimiento de BPF y previo estudio de análisis de riesgo.

**10.6.4.5** Las instalaciones deben ser diseñadas de tal manera que exista el suficiente espacio para llevar a cabo las operaciones de fabricación, análisis y almacenamiento que eviten posibles riesgos de contaminación cruzada.

**10.6.4.6** Deben existir áreas delimitadas para los diferentes gases que se producen.

**10.6.4.7** Debe existir una clara identificación y segregación de cilindros y envases criogénicos en las diferentes etapas del proceso como pueden ser: revisión, llenado, cuarentena, aprobado, rechazado.

**10.6.4.8** Se debe establecer un sistema de control en los cilindros y envases criogénicos para identificar las diferentes etapas del proceso.

**10.6.4.9** Los cilindros y envases criogénicos vacíos deben clasificarse, revisarse, darles mantenimiento si lo requieren, resguardarse en áreas techadas protegidos del medio ambiente y mantenerse en un nivel de limpieza acorde al área donde se van a utilizar.

**10.6.4.10** Los equipos deben ser diseñados de tal manera que eviten el riesgo de contaminación cruzada entre distintos gases, las tuberías utilizadas deben evitar conexiones entre distintos gases.

**10.6.4.11** Los cabezales múltiples o bloque de válvulas deben contar con conexiones de acoplamiento específicas para cada tipo de gas, estas conexiones deben estar en concordancia con lo establecido en la FEUM y demás disposiciones jurídicas aplicables.

**10.6.4.12** Debe establecerse un sistema para el control y uso de adaptadores para sistemas baipás en las distintas etapas de producción de los gases medicinales.

**10.6.4.13** Los tanques y tanques cisterna deben ser dedicados a un tipo de gas y podrá transportarse o almacenarse gas de otro grado, siempre y cuando cumpla como mínimo con la misma calidad del gas medicinal, las BPF y lo establecido en la FEUM.

**10.6.4.14** Se debe validar el uso de sistemas de suministro comunes de gas a través de cabezales múltiples para gases medicinales y gases no medicinales para prevenir contaminación cruzada por reflujo.

**10.6.4.15** El uso de cabezales múltiples debe ser dedicado a un solo gas medicinal, o a una determinada mezcla de gas medicinal, o a una mezcla previamente realizada individual o a una mezcla dada de gases de diferentes concentraciones.

**10.6.4.16** Durante el mantenimiento, limpieza y purga de los equipos se deben tomar las medidas para no afectar la calidad de los gases, deben existir procedimientos para realizar estas actividades.

**10.6.4.17** Cuando en una operación de mantenimiento de un equipo se rompa la integridad del sistema, esto se debe documentar y se deben tomar las medidas que aseguren que el equipo vuelve a operar en condiciones de sistema cerrado.

**10.6.4.18** Después del mantenimiento, limpieza y purga de un equipo se debe asegurar que éste quedó libre de cualquier contaminante que pueda afectar la calidad del producto final.

**10.6.4.19** Se debe establecer un sistema que describa las acciones a tomar para el control de los tanques cisterna antes de cargarlos nuevamente para prevenir la contaminación cruzada, éstos deben incluir controles analíticos.

**10.6.4.20** Los equipos utilizados en la fabricación de gases medicinales como compresores, filtros, intercambiadores de calor, separadores de humedad, contenedores, recipientes, cabezales múltiples, válvulas, mangueras y conexiones cuando estén en contacto con el gas medicinal deben ser limpiados usando técnicas validadas.

**10.6.4.21** Se deben instalar dispositivos de medición para determinar la presión del gas llenado en los cilindros.

**10.6.4.22** Se deben instalar dispositivos de medición de vacío utilizados para determinar el nivel de evacuación de los cilindros de manera que se puedan leer fácilmente, y deberán estar protegidos en contra de presurización excesiva, y deberán retornar a presión atmosférica para poder llevar a cabo una revisión a cero.

**10.6.4.23** Se debe llevar a cabo la revisión a cero de los manómetros antes de cada uso y debe documentarse.

**10.6.4.24** Los dispositivos de medición de temperatura deben colocarse en la pared del cilindro durante el proceso de llenado.

**10.6.5** Producción.

**10.6.5.1** Control de insumos.

**10.6.5.1.1** Cuando se utilicen fuentes naturales para su fabricación, se debe establecer el nivel de la calidad del aire requerido para su proceso y los controles para su monitoreo.

**10.6.5.1.2** La conservación de muestras de retención no aplica para insumos utilizados en la fabricación de gases medicinales.

**10.6.5.1.3** Cuando se reciba un nuevo cargamento de gas y sea trasvasado a un tanque de almacenamiento que contenga el mismo tipo de insumo, la mezcla generada debe ser analizada y cumplir con los requisitos establecidos en la FEUM.

**10.6.5.2** Control de la producción.

**10.6.5.2.1** Transferencia y entrega de gas licuado o criogénico.

**10.6.5.2.1.1** Se debe validar la transferencia de gas licuado o criogénico de los tanques de almacenamiento primario para evitar la contaminación cruzada. Las líneas de transferencia deben estar equipadas con válvulas que eviten el retorno de los gases.

Las conexiones flexibles, mangueras, conectores y cabezales múltiples deben tratarse mediante purga o venteo, barrido y vacío.

**10.6.5.2.1.2** Las mangueras y conexiones utilizadas para la transferencia de gases deben ser específicas por cada tipo de gas.

**10.6.5.2.1.3** Cuando se utilicen adaptadores para la conexión de tanques o cisternas, deberán ser dedicados.

**10.6.5.2.2** Llenado y etiquetado de cilindros y envases criogénicos.

**10.6.5.2.2.1** Se debe determinar el lote o lotes de gas antes del llenado y éste debe estar aprobado previo a su uso. El número de lote del gas se definirá por la operación de llenado.

**10.6.5.2.2.2** Para el proceso de producción continuo se deben instalar controles en proceso que aseguren que el gas cumple las especificaciones durante todo el proceso de llenado.

**10.6.5.2.2.3** Los cilindros, envases criogénicos y válvulas deben ser de materiales de características conforme a las condiciones del Registro Sanitario y éstos deben ser dedicados por tipo de gas o mezcla de gases.

**10.6.5.2.2.4** Para el control de los cilindros y envases criogénicos, se debe utilizar un código de colores en concordancia con lo establecido en la FEUM y demás disposiciones jurídicas aplicables.

**10.6.5.2.2.5** Los cilindros, envases criogénicos y válvulas deben ser revisados antes de utilizarlos por primera vez en producción e incluirse en un programa para su mantenimiento.

**10.6.5.2.2.6** Las operaciones de control o de mantenimiento no deben afectar la producción de un gas medicinal o representar un riesgo para la calidad o seguridad de éste.

**10.6.5.2.2.7** El agua utilizada para la prueba de presión hidrostática aplicada en cilindros debe ser por lo menos de calidad potable.

**10.6.5.2.2.8** Las operaciones de control o mantenimiento de los cilindros durante la producción deben incluir una inspección visual interna antes de colocar la válvula para prevenir la contaminación con agua u otros contaminantes.

**10.6.5.2.2.9** Después de la instalación de cada válvula ésta debe mantenerse cerrada para evitar la contaminación del cilindro.

**10.6.5.2.2.10** Debe establecerse un sistema que asegure la rastreabilidad de los cilindros y recipientes criogénicos.

**10.6.5.2.2.11** Se deben establecer controles en los cilindros previos al llenado:

**10.6.5.2.2.12** Los cilindros deben tener una presión residual positiva.

**10.6.5.2.2.13** Si el cilindro tiene instalada una válvula de retención de presión mínima y ésta no indica una presión residual positiva, se debe verificar el funcionamiento de la válvula y si ésta muestra que no funciona correctamente el cilindro se debe enviar a mantenimiento.

**10.6.5.2.2.14** Si el cilindro no tiene una válvula de retención de presión mínima y el cilindro no tiene una presión residual positiva, debe inspeccionarse para verificar que está libre de agua u otros contaminantes, por medio de pruebas sensoriales, si el cilindro no es aprobado se envía a mantenimiento.

**10.6.5.2.2.15** La revisión de los cilindros deben incluir métodos de evacuación y purga validados.

**10.6.5.2.2.16** Se debe asegurar que las etiquetas del lotes o lotes anteriores fueron retiradas.

**10.6.5.2.2.17** Se debe realizar una inspección visual externa al cilindro, envase criogénico portátil y válvulas para revisar sus condiciones y asegurarse que no tenga daños visibles o contaminación con aceite o grasa.

**10.6.5.2.2.18** Se debe verificar que la conexión de salida del cilindro o envase criogénico portátil corresponde al tipo de gas a llenar.

**10.6.5.2.2.19** Se debe verificar que las válvulas utilizadas sean inspeccionadas previo y durante el llenado y esta actividad debe registrarse.

**10.6.5.2.2.20** Se debe verificar que los cilindros y envases criogénicos móviles a utilizar estén dentro del periodo de vigencia de su revisión periódica y que cumplen con lo establecido en la FEUM y demás disposiciones jurídicas aplicables.

**10.6.5.2.2.21** Se debe verificar que el código de color del cilindro corresponde a la especificada para el gas a llenar.

**10.6.5.2.2.22** Debe realizarse un despeje de línea antes del proceso de llenado.

**10.6.5.2.2.23** Se debe implementar un sistema para prevenir riesgos de contaminación cruzada en los cilindros vacíos para un nuevo llenado. Este sistema debe validarse.

**10.6.5.2.2.24** Se deben establecer los controles en proceso para asegurar el correcto llenado de los cilindros o envases criogénicos.

**10.6.5.2.2.25** Se debe realizar la prueba de fuga por un método validado a cada cilindro lleno antes de colocar un sello de garantía.

**10.6.5.2.2.26** Se deben proteger las salidas de las válvulas de los cilindros. Los cilindros y envases criogénicos deben estar provistos de un precinto de seguridad.

**10.6.5.2.2.27** Cada cilindro y envase criogénico portátil debe ser etiquetado. El número de lote y la fecha de caducidad pueden estar en una etiqueta por separado.

**10.6.5.2.2.28** Debe validarse el proceso de mezclado de un gas medicinal producido por la composición de dos o más gases diferentes, ya sea en línea, antes del llenado o directamente dentro de los cilindros.

**10.6.5.2.2.28.1** Cuando el llenado sea en línea o directamente dentro de los cilindros, deberá analizarse cada cilindro.

**10.6.5.2.2.29** Se deben tener especificaciones de diseño de las etiquetas de gases medicinales. Las etiquetas deben ser expedidas por personal autorizado.

**10.6.5.2.2.30** El fabricante/envasador de gases medicinales, debe garantizar el contenido de los cilindros rellenos, cuando estos últimos son propiedad del cliente.

**10.6.6** Distribución.

**10.6.6.1** Está permitido transportar gases medicinales en las mismas unidades de reparto en donde se encuentren contenedores de gases industriales, siempre y cuando éstos se encuentren correctamente identificados.

**10.6.6.2.** Los contenedores de gas deberán estar protegidos durante el transporte, de modo que sean entregados a los clientes en un estado limpio compatible con el ambiente en el cual serán usados.

**10.6.6.3** Se debe contar con un sistema para el manejo de devoluciones que establezca la recepción, inspección, análisis si aplica, y dictamen para disposición final.

**10.6.7 Control de calidad.**

**10.6.7.1** Cada lote de gas medicinal debe ser analizado de acuerdo a la FEUM o a métodos validados del fabricante.

**10.6.7.2** Cada lote de cilindros de gas medicinal debe ser muestreado bajo los siguientes criterios:

**10.6.7.2.1** Cuando un cilindro es llenado con un solo gas, se debe analizar identidad y ensayo de al menos un cilindro de cada ciclo de llenado por cada cabezal múltiple.

**10.6.7.2.2** Cuando un cilindro es llenado con un solo gas, en un ciclo de llenado que se efectúa en el mismo turno, con el mismo personal, mismo equipo y con el mismo lote de gas, se debe analizar identidad y ensayo de al menos un cilindro de cada ciclo de llenado.

**10.6.7.2.3** Cuando un cilindro es llenado con una mezcla de gases, se debe analizar identidad y ensayo de cada gas en cada cilindro, si la mezcla contiene excipientes se deberá analizar la identidad de al menos un cilindro por ciclo de llenado.

**10.6.7.2.4** Cuando se trate de gases premezclados se deben efectuar los mismos controles como se indica en los puntos 10.6.7.2.1 o 10.6.7.2.2, de esta Norma.

**10.6.7.3** Se debe realizar la determinación de contenido de agua por lote de gas medicinal. Si esta prueba no se realiza deberá justificarse y documentarse.

**10.6.7.4** Se deben realizar las pruebas de identidad y ensayo de cada envase criogénico móvil.

**10.6.7.5** No es necesario conservar muestras de retención de cada lote de gas medicinal.

**10.7 Medicamentos en investigación.****10.7.1 Generalidades.**

**10.7.1.1** La fabricación de medicamentos en investigación para uso en estudios clínicos requiere de requisitos diferenciados en el cumplimiento de las BPF y esto se debe en buena medida a diversos factores como pueden ser información limitada sobre: su actividad y toxicidad, control limitado de operaciones de fabricación, falta de la validación del proceso de fabricación y materiales de envase primarios aun en prueba.

**10.7.1.2** Estos factores sin embargo no son limitantes para asegurar que los medicamentos usados en investigación clínica cumplan las BPF y tengan las características de calidad esperadas.

**10.7.1.3** En este apartado se describen los requisitos diferenciados que deberán observarse en la fabricación de medicamentos para uso clínico que no cuenten con Registro Sanitario.

**10.7.1.4** La fabricación de placebos deberá cumplir con los mismos requisitos de este apartado y deberá analizarse para demostrar que no existen residuos de la molécula en estudio.

**10.7.2 Documentación.**

**10.7.2.1** Dentro del sistema de gestión de calidad establecido deben ser consideradas las políticas y directrices que apliquen a los medicamentos en investigación, con la finalidad de que les apliquen los principios básicos de BPF.

**10.7.2.2** Se deben establecer especificaciones para los insumos y producto e instrucciones y orden de fabricación, sin embargo, éstas pueden cambiar durante el desarrollo del producto por lo que se debe asegurar que estos cambios se documentan y están disponibles en el historial del producto.

**10.7.2.2.1** Se deben tener instrucciones claras de cada etapa de producción y acondicionamiento.

**10.7.2.2.2** Se debe contar con un expediente del producto que deberá permanecer actualizado, asegurando la rastreabilidad de los registros anteriores.

**10.7.2.2.3** El expediente del producto debe incluir especificaciones, referencia a los métodos analíticos utilizados, instrucciones de producción y acondicionamiento, control en proceso, etiquetas aprobadas, referencia a los protocolos autorizados en el ensayo clínico, acuerdos técnicos de los servicios contratados, resultados de estabilidad, condiciones de almacenamiento y registros de distribución.

**10.7.3 Personal.**

**10.7.3.1** Debe existir un responsable de producción y un responsable de calidad que no dependan uno del otro.

**10.7.3.2** El personal que participa en la producción y control de los medicamentos en investigación debe tener la experiencia necesaria para el manejo del medicamento en fase de investigación y estar familiarizado con los principios de las BPF.

**10.7.4** Instalaciones y equipo.

**10.7.4.1** Cuando se utilicen las mismas instalaciones y equipos para fabricar lotes comerciales, se debe tener la validación de limpieza que incluya al producto en investigación.

**10.7.4.1.1** La fabricación de productos de alto riesgo en investigación estará sujeta a las condiciones autorizadas en la Licencia Sanitaria.

**10.7.4.2** Cuando se tengan instalaciones y equipos dedicados para fabricar productos en investigación se deberán tomar medidas que prevengan la contaminación cruzada de acuerdo al nivel de riesgo del producto en investigación y la seguridad del personal; la fabricación en campañas podrá utilizarse cuando se trabaje con varios productos en las mismas instalaciones y equipos.

**10.7.4.2.1** Los equipos e instrumentos deberán ser incluidos en programas de mantenimiento, calibración y calificación.

**10.7.4.2.2** Las áreas de fabricación deben clasificarse de acuerdo al Apéndice A (Normativo) y calificarse.

**10.7.5** Control de calidad.

**10.7.5.1** Debido a que el proceso de fabricación puede no estar validado, el control de calidad es relevante para asegurar que cada lote de producto en investigación cumple con las especificaciones establecidas.

**10.7.5.2** Se deben establecer las responsabilidades de control de calidad para evaluar los insumos utilizados en la fabricación de un medicamento en fase de investigación, para asegurar que son adecuados y cumplen con las características de calidad esperadas.

**10.7.5.2.1** Podrá existir una Unidad de Calidad específica para los productos en investigación.

**10.7.5.3** Se deben conservar muestras de retención de los productos en investigación fabricados en cantidad tal que pueda comprobarse la calidad del mismo.

**10.7.5.3.1** Estas muestras deben conservarse en condiciones que aseguren su integridad y al menos dos años después de que se concluyó el estudio clínico en el que fue utilizado.

**10.7.6** Liberación de productos en investigación.

**10.7.6.1** Debe existir un sistema para la liberación de cada lote fabricado de un medicamento en investigación basado en la revisión del expediente de fabricación, controles en proceso, desviaciones o no conformidades.

**10.7.6.2** El dictamen de liberación debe ser avalado por una persona calificada.

**10.7.6.3** Los resultados fuera de especificaciones y desviaciones o no conformidades durante la fabricación deben ser investigados.

**10.7.7** Estabilidad.

**10.7.7.1** Deben llevarse a cabo estudios de estabilidad con muestras representativas de la fase del medicamento en investigación, para vigilar la calidad del mismo durante el ensayo clínico y para amparar su vida útil desde la fecha de fabricación hasta la fecha de la última administración.

**10.7.8** Envasado, etiquetado y distribución.

**10.7.8.1** Los medicamentos en investigación deben ser envasados para protegerlos de la alteración, contaminación y daños durante el almacenamiento y envío.

**10.7.8.2** Deben tener procedimientos o instrucciones para el control del envasado, del etiquetado y de las operaciones de distribución.

**10.7.8.3** En el envasado de productos para estudios clínicos cegados se debe asegurar que la conciliación de productos e insumos se realiza al 100%.

**10.7.8.4** El etiquetado de medicamentos para uso clínico se sujetará a las disposiciones jurídicas aplicables.

**10.7.9 Retiro de producto.**

**10.7.9.1** Debe existir un procedimiento para el retiro de producto en investigación para uso clínico que describa las responsabilidades de todos los integrantes de la cadena de suministro hasta llegar a la unidad que está utilizando el medicamento, éste debe incluir al fabricante, al patrocinador, al investigador, al monitor clínico y al responsable de la unidad de investigación.

**10.7.9.1.1** El fabricante y el patrocinador deben asegurar que todos los involucrados estén capacitados en este procedimiento.

**10.8 Control del acondicionamiento.****10.8.1 Generalidades.**

**10.8.1.1** Todas las operaciones de acondicionamiento deben realizarse con los materiales especificados en la orden de acondicionamiento correspondiente y deben seguirse las instrucciones establecidas en un procedimiento de acondicionamiento específico. Estos documentos deben estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante el acondicionamiento.

**10.8.1.1.1** Tanto la orden como el procedimiento de acondicionamiento deben contar con un número de lote específico para cada lote acondicionado e indicar la fecha de caducidad del producto en particular.

**10.8.1.2** Las instalaciones donde se lleva a cabo el acondicionamiento deben reunir las condiciones necesarias para prevenir defectos en el producto, omisiones, confusiones, errores, contaminación y mezclas de los materiales de acondicionamiento o productos terminados.

**10.8.1.3** Se debe efectuar el despeje de línea antes de iniciar el acondicionamiento de un lote, dejando evidencia escrita de la misma.

**10.8.1.3.1** Antes de iniciar el acondicionamiento de un lote específico, se debe inspeccionar que el equipo y las áreas estén limpios y libres de productos, material de acondicionamiento, documentos, identificaciones y materiales que no pertenezcan al lote que se vaya a acondicionar; asimismo, las áreas y equipos deben contar con la identificación correcta y completa del lote a ser acondicionado.

**10.8.1.4** En cada línea o área sólo podrá acondicionarse un lote y presentación de producto a la vez.

**10.8.1.5** Al finalizar las operaciones de acondicionamiento se debe calcular el rendimiento del proceso y, asimismo, se debe realizar el balance de los materiales de acondicionamiento empleados. El rendimiento final y el balance de los materiales de acondicionamiento deben ser registrados y comparados contra sus límites y, en caso de variación de estos límites, se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma, en el expediente de cada lote acondicionado.

**10.8.1.6** Durante todo el proceso de acondicionamiento, los materiales usados se mantendrán identificados bajo las condiciones necesarias para evitar mezclas, contaminación, confusiones y errores.

**10.8.1.7** Se debe contar con procedimientos que describan las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de identidad cuando se interrumpa la operación de acondicionamiento.

**10.8.2 Control de rotulación/codificación.**

**10.8.2.1** Se debe asegurar el correcto manejo de los materiales a rotular/codificar, de los materiales impresos y de los obsoletos y describirse en un procedimiento.

**10.8.2.2** Cuando la rotulación/codificación no se hace en línea, deben contar con áreas específicas, que permitan prevenir confusiones, errores y mezclas; y en su caso contar con condiciones de seguridad.

**10.8.2.3** El material impreso debe almacenarse en áreas con acceso controlado y restringido.

**10.8.2.4** Cuando se utilicen materiales impresos sueltos, cuando se efectúe una sobreimpresión fuera de la línea de acondicionamiento o en el caso de realizar operaciones de acondicionamiento manuales, deben implementarse los controles necesarios y suficientes para evitar confusiones, mezclas y errores.

**10.8.2.5** Deben anexarse al expediente del lote muestras de los materiales impresos utilizados en el acondicionamiento.

**10.8.2.6** La rotulación/codificación de los materiales debe ser inspeccionada y registrada por personal autorizado o mediante un sistema automatizado validado.

**10.8.2.7** Se debe contar con procedimientos que describan las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de la identidad cuando se interrumpa la operación de rotulación/codificación.

**10.8.3** Los materiales impresos codificados/rotulados remanentes de un proceso no deben ser devueltos y deberán destruirse.

**10.8.4** Se debe contar con un sistema de control que permita la devolución de los materiales impresos no codificados/rotulados remanentes de un proceso. Esta devolución debe autorizarse por la Unidad de Calidad.

**10.8.5** Debe revisarse la orden y el procedimiento de acondicionamiento, así como los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación involucrada con el acondicionamiento de cada lote y presentación, comprobando que se han cumplido con las condiciones, controles, instrucciones y especificaciones de proceso establecidas.

**10.8.5.1** Toda la documentación involucrada con las operaciones de acondicionamiento debe ser turnada al área correspondiente para complementar el expediente del lote y conservada durante los plazos previamente definidos.

**10.8.6** El personal encargado del acondicionamiento y de la Unidad de Calidad, debe revisar, documentar y evaluar cualquier desviación o no conformidad al procedimiento de acondicionamiento y definir las acciones que procedan según el caso.

**10.9** Control de la distribución.

**10.9.1** Debe establecerse un procedimiento para el control de la distribución de los productos, en el que se describa:

**10.9.1.1** La forma y condiciones de transporte.

**10.9.1.2** Instrucciones de almacenamiento a lo largo de toda la cadena de distribución.

**10.9.1.3** Que el cliente cuente con los requisitos sanitarios para la comercialización del producto.

**10.9.1.4** Que los productos se deben manejar en condiciones de temperatura y humedad relativa de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.

**10.9.2** El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras caducidades primeras salidas.

**10.9.3** Debe garantizarse la identificación e integridad de los productos.

**10.9.4** Debe mantenerse un registro de distribución de cada lote de producto para facilitar su retiro del mercado en caso necesario, de acuerdo a lo siguiente:

**10.9.4.1** Se debe contar con los registros de distribución que contengan la siguiente información para cada lote de producto distribuido:

**10.9.4.2** Nombre del producto, presentación y número de lote.

**10.9.4.3** Cantidad total del lote por presentación.

**10.9.4.4** Identificación del cliente primario.

**10.9.4.5** Cantidad enviada por cliente primario.

**10.9.4.6** Fecha de envío y recibo.

**10.9.5** Se debe contar con un sistema para el control de los inventarios que permitan la conciliación y rastreabilidad por lote de las cantidades liberadas contra lo distribuido.

**10.9.5.1** En caso de una discrepancia, ésta se maneja como una desviación o no conformidad.

**10.9.6** La entrega en todo proceso de compra/distribución/venta de medicamentos debe contar con la documentación probatoria de posesión legal que especifique las cantidades y lotes entregados.

**10.10** Compatibilidad de giros.

**10.10.1** Se debe solicitar la autorización a la Secretaría del uso compartido de las instalaciones y equipos para la fabricación de dispositivos médicos, siguiendo los requisitos establecidos en esta Norma.

**10.10.2** El uso compartido de las instalaciones y equipos para la fabricación de productos clasificados con otros giros, la Secretaría evaluará caso por caso, a solicitud del interesado.

## **11. Devoluciones**

**11.1** No está permitida la recuperación, ni el retrabajo ni el reproceso de productos devueltos.

**11.2** Debe existir un procedimiento para el control de los productos devueltos, que indique:



**11.2.1** Que deben ponerse en retención temporal/cuarentena y ser evaluados por la Unidad de Calidad para determinar si deben liberarse o destruirse.

**11.2.2** Registros de recepción, evaluación y destino. El reporte debe contener como mínimo lo siguiente:

**11.2.2.1** Nombre del producto, presentación y número de lote.

**11.2.2.2** Cantidad devuelta.

**11.2.2.3** Motivo de la devolución.

**11.2.2.4** Nombre y localización de quien devuelve.

**11.2.2.5** Evaluación y destino final del producto.

## **12. Liberación de producto terminado**

**12.1** Debe existir un procedimiento que describa el proceso de revisión del expediente de lote y liberación de producto terminado.

**12.1.1** Deben revisarse los procedimientos de producción, de acondicionamiento, los registros, los resultados analíticos, las etiquetas y demás documentación inherente al proceso, comprobando que cumplan con la especificación de proceso establecida. Sólo la Unidad de Calidad puede aprobar o rechazar el producto.

**12.2** Además del expediente de lote deben tomarse en consideración como mínimo:

**12.2.1** El sistema de control de cambios para revisar que no haya cambios abiertos que impacten al lote que va a ser liberado.

**12.2.2** Los resultados del programa de monitoreo ambiental para revisar que no impactan al lote que va a ser liberado.

**12.2.3** Que se hayan tomado las muestras de retención correspondientes.

**12.2.4** Cualquier otro documento u oficio relacionado con la calidad del producto, incluyendo reportes de desviación o no conformidad.

**12.3** Para el caso de productos de importación, debe realizarse el control analítico por el importador y seguirse el mismo procedimiento de liberación descrito en esta Norma.

## **13. Control de calidad**

**13.1** Las áreas de laboratorio de control deben reunir los requerimientos establecidos en el punto 8.2.4, de esta Norma.

**13.2** El personal, las áreas y equipos empleados en el laboratorio de control deben ser calificados.

**13.3** Deben existir procedimientos para la limpieza, mantenimiento y operación de áreas, instrumentos de medición y equipos del laboratorio con los registros correspondientes.

**13.3.1** Deben contar con un programa de calibración de instrumentos de medición empleados en el laboratorio.

**13.4** Los métodos analíticos deben estar validados, cuando se realicen cambios en la metodología se debe realizar una nueva validación.

**13.5** Deben contar con especificaciones, procedimientos de muestreo, procedimientos de prueba y registros, certificados analíticos y cuando aplique registros de los monitoreos ambientales.

**13.6** La documentación del laboratorio debe cumplir con lo establecido en el punto 5, de esta Norma.

**13.7** Los registros de los resultados de las pruebas deberán incluir al menos los siguientes datos:

**13.7.1** Nombre del producto, presentación y cuando aplique la concentración.

**13.7.2** Número de lote.

**13.7.3** Nombre del fabricante o proveedor.

**13.7.4** Referencias de las especificaciones y métodos analíticos.

**13.7.5** Resultados de las pruebas, incluyendo observaciones, cálculos, impresos de salidas de equipos.

**13.7.6** Cuando la realización de las pruebas se lleve a cabo por un laboratorio externo autorizado, la referencia del certificado de análisis.

**13.7.7** La fecha de realización de las pruebas.

**13.7.8** Las iniciales o nombre de las personas que realizaron las pruebas.

**13.7.9** Las iniciales o nombre de las personas que supervisaron las pruebas y cálculos.

**13.8** Las muestras de retención deberán conservarse cuando menos un año después de la fecha de caducidad del medicamento.

**13.9** Los contenedores de las muestras deben tener una identificación que indique por lo menos: el nombre, el número de lote, la fecha de muestreo, las condiciones de almacenamiento y los contenedores de los cuales han sido tomadas las muestras.

**13.10** Las soluciones reactivo y medios de cultivo deben ser preparados de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes.

**13.11** La fecha de caducidad de los reactivos y medios de cultivo deberá ser indicada en la etiqueta junto con las condiciones de almacenamiento. Para las soluciones volumétricas se deberá indicar la fecha de valoración, concentración real y las iniciales de la persona que lo preparó.

**13.12** Las sustancias de referencia primaria y secundaria deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no se afecte su calidad. Se debe registrar al menos: origen, lote e identificación.

**13.13** Deben existir procedimientos que describan el manejo y almacenamiento de los reactivos, soluciones, cepas y medios de cultivo empleados en el laboratorio.

**13.14** Se deben realizar los estudios de estabilidad, de conformidad con la norma oficial mexicana correspondiente.

**13.15** Todas las pruebas de control en proceso deberán ser realizadas de acuerdo a los métodos aprobados por la Unidad de Calidad.

**13.15.1** Todas las pruebas de control en proceso deben ser realizadas en sus instalaciones.

**13.16** Debe existir un procedimiento que indique las acciones a seguir en el caso de resultados analíticos fuera de especificaciones.

**13.17** Cada titular de un Registro Sanitario debe tener una unidad de control de calidad. Esta unidad debe ser independiente y bajo la autoridad de una persona calificada, con la formación académica y experiencia requerida.

**13.18** Previa autorización de la Secretaría, el titular del Registro Sanitario podrá llevar a cabo una reducción en el número de análisis o pruebas analíticas.

#### **14. Retiro de producto del mercado**

**14.1** Debe existir un sistema para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva en el caso de alertas sanitarias y para productos que se sabe o se sospeche que están fuera de especificaciones.

**14.1.1** El titular del Registro Sanitario o Representante Legal debe notificar a la Secretaría a través de la COFEPRIS la decisión de cualquier retiro de producto, indicando al menos:

**14.1.1.1** Nombre del producto.

**14.1.1.2** Fabricante del producto.

**14.1.1.3** Lote o lotes involucrados.

**14.1.1.4** Motivo.

**14.1.1.5** Cantidades, fechas y clientes primarios.

**14.1.1.6** Lugar de acopio.

**14.2** Debe existir un procedimiento que describa:

**14.2.1** El responsable de la ejecución y coordinación del retiro.

**14.2.2** Las actividades de retiro de producto del mercado, que permita que sean iniciadas rápidamente a todos los niveles.

**14.2.3** Las instrucciones de almacenaje del producto retirado.

**14.2.4** Autoridades que deben de ser notificadas de acuerdo a la distribución del producto.

**14.2.5** La revisión de los registros de distribución de producto para venta, muestras médicas o para estudios clínicos que permitan un retiro efectivo del producto.

**14.2.6** La evaluación continua del proceso de retiro.

**14.2.7** El reporte final incluyendo una conciliación entre la cantidad distribuida y la cantidad recuperada, las acciones que deberán tomarse para evitar recurrencia y destrucción del producto.

**14.3** La efectividad del proceso de retiro del producto del mercado debe ser evaluada mediante simulacros.

## **15. Contratistas**

**15.1** Todos los contratistas para servicios de maquila de procesos de fabricación de medicamentos, servicios de laboratorio de análisis, servicios a sistemas críticos y equipos que impactan la calidad del producto, deben ser evaluados y calificados como proveedores.

**15.2** Debe haber un procedimiento que describa los criterios para evaluar a los contratistas antes de ser aprobados.

**15.3** Se debe establecer un contrato donde las responsabilidades y obligaciones entre el contratista y el establecimiento contratante estén claramente definidas.

**15.4** El contratista no debe subcontratar servicios de maquila de procesos de fabricación de medicamentos, ni servicios de laboratorio de análisis.

**15.5** Maquilas.

**15.5.1** Los maquiladores de procesos de fabricación de medicamentos están obligados a cumplir esta Norma y las disposiciones jurídicas aplicables.

**15.5.2** El titular del registro debe asegurar la transferencia de tecnología al contratista.

**15.5.3** Las etapas a maquilar deben ser validadas en las instalaciones del maquilador de acuerdo a lo establecido en esta Norma.

**15.5.4** La calidad del producto será responsabilidad del titular del registro.

**15.5.5** El titular del Registro Sanitario debe supervisar la fabricación de su producto y de auditar las operaciones del maquilador conforme a lo descrito en esta Norma y en las disposiciones jurídicas aplicables.

**15.5.6** El maquilador debe entregar el producto maquilado al titular del Registro Sanitario, junto con la documentación original de las etapas maquiladas incluyendo los registros de los controles en proceso. El maquilador debe conservar una copia de esta documentación por el tiempo especificado en esta Norma.

**15.5.7** Es responsabilidad del titular del Registro Sanitario efectuar el análisis completo para la liberación del producto maquilado.

**15.5.8** El titular del Registro Sanitario debe garantizar que el producto a ser maquilado será fabricado en las mismas condiciones en que fue otorgado el Registro Sanitario.

**15.6** Servicios de laboratorios de análisis.

**15.6.1** El titular del Registro Sanitario debe asegurar la transferencia de tecnología al laboratorio contratado.

**15.6.2** Se debe establecer un sistema para el traslado de muestras que asegure la integridad de las mismas.

**15.7** Servicios a sistemas críticos y equipos.

**15.7.1** Se debe evaluar la formación académica, entrenamiento técnico y experiencia del personal que preste este tipo de servicios.

## **16. Destino final de residuos**

**16.1** Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones jurídicas aplicables en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos.

**16.2** Se debe dar aviso a las autoridades competentes del destino final de los mismos.

**17. Concordancia con normas internacionales y mexicanas**

Esta Norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

**17.1** EudraLex. Volume 4, Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Introduction, Part I, Part III and Annexes 1, 2, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 15 and 19.

**17.2** Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Explanatory notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File. January 2011.

**17.3** Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes. September 2009.

**17.4** Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I. September 2009.

**17.5** Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part II. September 2009.

**17.6** Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S GMP Guide for Blood Establishments. September 2007.

**17.7** Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. GMP Annex 1 Revision 2008, Interpretation of most important changes for the Manufacture of Sterile Medicinal Products. January 2010.

**17.8** World Health Organization. Technical Report Series, No. 961, 2011 Annex 3, good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. Geneva, 2011.

**17.9** World Health Organization. Technical Report Series, No. 961, 2011 Annex 4, guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. Geneva, 2011.

**17.10** World Health Organization. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks. 2010.

**17.11** World Health Organization. Technical Report Series, No. 924, 2004 Annex 4, guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. Geneva, 2004.

**17.12** U.S. Foods and Drug Administration. "Title 21, parts 11 & 211" Code of Federal Regulations, Washington: Government Printing Office, 2012.

**17.13** U.S. Foods and Drug Administration. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. Washington, January 2011.

**17.14** U.S. Foods and Drug Administration. Guidance for Industry, CGMP for Phase 1 Investigational Drugs. Washington, 2008.

**17.15** ICH Q5A (R1): viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (September 1999).

**17.16** ICH Q5B: Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products (November 1995).

**17.17** ICH Q5C: Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products (November 1995).

**17.18** ICH Q5D: Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products (July 1997).

**17.19** ICH Q5E: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (November 2004).

**17.20** ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development (August 2009).

**17.21** ICH Q9: Quality Risk Management (November 2005).

**17.22** ICH Q10: Pharmaceutical Quality System (June 2008).

**18. Bibliografía**

**18.1** Ley General de Salud.

**18.2** Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

**18.3** Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente.

- 18.4** Reglamento de Insumos para la Salud.
- 18.5** Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.
- 18.6** Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
- 18.7** Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 10a. Ed. México (2011).
- 18.8** ISO 9000:2005 Quality management systems-Fundamentals and vocabulary.
- 18.9** ISO 9001:2008 Quality management systems-Requirements.
- 18.10** ISO 9004:2009 Managing for the sustained success of an organization - A quality management approach.
- 18.11** ISO 14644-1:1999. Cleanrooms and associated controlled environments - Part 1: Classification of air cleanliness.
- 18.12** ISO 14644-2:2000. Cleanrooms and associated controlled environments - Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1.
- 18.13** ISO 14644-3:2005. Cleanrooms and associated controlled environments - Part 3: Test methods.
- 18.14** ISO 14644-4:2001. Cleanrooms and associated controlled environments - Part 4: Design, construction and start-up.
- 18.15** ISO 14644-5:2004. Cleanrooms and associated controlled environments - Part 5: Operations.
- 18.16** ISO 31000:2009. Principles and Guidelines on Implementation.
- 18.17** Organización Mundial de la Salud. Manual de bioseguridad en el laboratorio, tercera edición. OMS, Ginebra, 2005.
- 18.18** World Health Organization. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Vol. 2, 2a. Edition, 2007.
- 18.19** Parenteral Drug Association. Validation of Moist Heat Sterilization Processes: Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control. Technical Report No. 1 (revisad 2007), Supplement Vol. 61, No. S-1. 2007.
- 18.20** U.S. Department of Health and Human Services, CDC. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th. Edition. 2009.
- 18.21** ISPE. GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. 2008.
- 18.22** Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México. Guía de Validación del Método Analítico. CNQFBM, 2002.
- 18.23** Health Canada. Laboratory Biosafety Guidelines; 3th. Edition. Canada, 2004.
- 18.24** James Agalloco, Frederick J. Carleton. Validation of Pharmaceutical Process; 3th edition. Informa Healthcare, 2008.
- 18.25** Pharmaceutical Production. An engineering guide, Edited by Bill Bennett and Graham Cole; Institution of Chemical Engineers (IChemE), 2003.
- 18.26** Gary Walsh. Pharmaceutical Biotechnology. Concepts and Applications. Ed. John Wiley and Sons Ltd. 2007.

## **19. Observancia**

La vigilancia del cumplimiento de esta Norma corresponde a la Secretaría de Salud, y a los gobiernos de las entidades federativas en el ámbito de sus respectivas competencias.

## **20. Vigencia.**

Esta Norma entrará en vigor a los 180 días naturales posteriores a su publicación en el Diario Oficial de la Federación, a excepción del punto 10.5 y sus subpuntos, los cuales entrarán en vigor el día 16 de septiembre de 2013.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 3 de julio de 2013.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.

## 21. Apéndice A (Normativo). Áreas de fabricación.

Clasificación	Ejemplos de procesos <sup>a</sup>	Número máximo permitido de partículas totales/m <sup>3</sup> :		Frecuencia de monitoreo	Partículas viables		Presión diferencial y flujo de aire	Cambios de aire (mínimos) por hora	Temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones estáticas/dinámicas			(UFC)	Frecuencia de monitoreo				
		≥ 0.5 µm	≥ 5 µm							
ISO-Clase 5	Llenado aséptico. Operaciones asépticas. Muestreo, pesado y surtido de insumos estériles.	3 520 / 3 520	29 / 29	CONTINUO/ Durante todo el proceso de llenado	≤ 1/m <sup>3</sup> y ≤ 1/placa <sup>b</sup> y ≤ 1/huella <sup>c</sup>	CONTINUO/ Durante todo el proceso de llenado	≥15 Pa con respecto a cuartos adyacentes, aplicando un concepto de cascada <sup>d</sup>	n.a.	18°C a 25°C 65% HR <sup>g</sup>	Overol, escafandra, goggles cubrezapatos y guantes, estériles para área aséptica.
ISO-Clase 6	Entorno de ISO-Clase 5 para productos que no llevan esterilización terminal. Esclusas a cuartos de llenado. Cuartos vestidores para áreas ISO-Clase 5.	35 200 / 3 520 000	293 / 293	c/ 3 meses <sup>e</sup>	≤ 10/m <sup>3</sup> y ≤ 5/placa <sup>b</sup> y ≤ 5/huella <sup>c</sup>	Diaria/Turno de producción	≥15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que en ISO-Clase 5
ISO-Clase 7	Llenado de productos con esterilización terminal. Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de contenedor-cierre <sup>f</sup> . Entorno de ISO-Clase 5 para productos que llevan esterilización terminal. Almacenamiento de accesorios para formas farmacéuticas estériles.	352 000 / 3 520 000	2 930 / 29 300	c/ 6 meses a excepción de llenado de soluciones con esterilización terminal que se realice c/3 meses <sup>e</sup>	≤ 100/m <sup>3</sup> y ≤ 50/placa <sup>b</sup>	Semanalmente	>10 Pa	20 a 50	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubrebocas y guantes
ISO-Clase 8	Entorno de ISO-Clase 7 Cuartos de aisladores. Cuartos incubadores y de refrigeración (localizadas en áreas de producción). Preparación y envasado primario de formas farmacéuticas no estériles. Muestreo, pesado y surtido de insumos no estériles.	3 520 000 / n.a.	29 300 / n.a.	c/ 6 meses	≤ 200/m <sup>3</sup> y ≤ 100/placa <sup>b</sup>	Mensualmente	>5 Pa Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan polvos	10 a 20	18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubrebocas y guantes
ISO-Clase 9	Acondicionamiento secundario.	35 200 000 / n.a.	293 000 / n.a.	Anualmente	n.a.	Anualmente	Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas.	n.a.	18°C a 25°C	Uniforme de planta limpio; cabello cubierto.

## NOTAS:

- a** Los ejemplos aquí señalados son enunciativos mas no limitativos.
- b** Placa de sedimentación de 90 mm de diámetro, con exposición no menor a 30 minutos y no mayor a 4 horas o al tiempo validado; durante todo el tiempo que dure la operación.
- c** Muestreo microbiológico de 5 dedos de los guantes.
- d** La zona de flujo laminar debe cumplir con parámetro de velocidad de flujo 0.45 m/s ± 20%.
- e** Puede realizarse con mayor frecuencia de acuerdo al mantenimiento del estado validado.
- f** Podrá ser realizado al menos en ISO-Clase 8 siempre y cuando se soporten con estudios de validación.
- g** Los cuartos clasificación ISO-Clase 5 deben cumplir con estos parámetros, no aplica para módulos de flujo laminar.

