

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN

AUDITORÍAS DE CALIDAD CON BASE A UN MODELO DE  
INSPECCIÓN POR SISTEMAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

ARACELI LUGO SÁNCHEZ

ASESOR: M.F.C MARIA EUGENIA R. POSADA GALARZA

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedico esta tesis:

A Dios por todas las bendiciones que iluminan mi camino.

A mis padres Juan y Celia a quienes no me cansaré de agradecer cada día por las bendiciones con las que llenaron mi vida y por el amor incondicional que me dieron, este trabajo se los debía y ahora Dios me da la oportunidad de concluirlo.

A mi esposo Jaime, mi Master Chef a quien admiro y adoro, por llenar mi vida de amor. Le agradezco infinitamente su apoyo por haber hecho posible concluir esta etapa de mi vida profesional y sobre todo por compartir su vida conmigo.

A mis hermanos Alicia, Carmen, Yolanda, Eduardo, Teresa, Lilia, Patricia y Juan por su apoyo incondicional y compartir conmigo tantos momentos de alegría, por ser parte de mi único tesoro (mi familia).

A todos mis sobrinos y ahijados a quienes amo como si fueran mis hijos y que han llenado de felicidad mi corazón.

A mis cuñados Antonio, Javier, José, Gustavo, Héctor y Esther con quienes he disfrutado tantas reuniones en familia, gracias por recibirme siempre en su hogar.

A la maestra Maru por su paciencia y ayuda invaluable para que este trabajo llegara a su fin.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN  
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR  
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES

U. N. A. M.  
FACULTAD DE ESTUDIOS  
ASUNTO: VOTO APROBATORIO

M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ  
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN  
PRESENTE

ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO  
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales  
de la FES Cuautitlán.

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: Trabajo de Tesis

Auditorías de calidad con base a un modelo de inspección por sistemas.

Que presenta la pasante: Araceli Lugo Sánchez

Con número de cuenta: 078339501 para obtener el Título de la carrera: Química Farmacéutico Biológica

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 13 de Agosto de 2015.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	M.F.C. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	Q.F.B. Amparo Ramos Aguilar	
SECRETARIO	M.F.C. Cecilia Hernández Barba	
1er. SUPLENTE	Q.B.P. Martha Elena García Corrales	
2do. SUPLENTE	L.F. Miguel Angel Trejo Rodríguez	

NOTA: los sindonales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/mmgm\*

## INDICE

INDICE DE FIGURAS.....	3
INDICE DE TABLAS .....	4
ABREVIATURAS.....	5
1. INTRODUCCIÓN .....	6
1.1. OBJETIVOS .....	8
1.1.1. OBJETIVO GENERAL .....	8
1.1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	8
2. MARCO TEÓRICO.....	9
2.1. Auditorias de calidad .....	9
2.1.1. Breve Historia.....	9
2.1.2. Definición .....	11
2.1.3. Tipos de Auditoría.....	11
2.1.4. El Proceso de Auditoría.....	16
2.2. Las Buenas Prácticas de Manufactura NOM-059-SSA1-2013 .....	26
2.2.1. Requisitos para Auditorias de Calidad y Auto Inspección .....	28
3. METODOLOGÍA.....	29
4. Modelo de Sistemas de Fabricación de Medicamentos .....	30
4.1. Definición de un Proceso.....	30
4.2. Definición de un Sistema.....	31
4.3. Descripción del Sistema de Instalaciones y Equipo.....	33
4.4. Descripción del Sistema de Materiales .....	34

4.5. Descripción del Sistema de Producción.....	34
4.6. Descripción del Sistema de Acondicionamiento .....	35
4.7. Descripción del Sistema de Laboratorio de Control .....	35
4.8. Descripción del Sistema de Calidad.....	35
5. Propuestas de listados de verificación como herramienta del proceso de auditoría. ....	36
5.1. Lista de verificación del Sistema de Instalaciones y Equipo.....	48
5.2. Lista de verificación del Sistema de Materiales .....	63
5.3. Lista de verificación del Sistema de Producción.....	78
5.4. Lista de verificación del Sistema de Acondicionamiento.....	94
5.5. Lista de verificación del Sistema de Laboratorio de Control .....	108
5.6. Lista de verificación del Sistema de Calidad.....	127
6. ANALISIS DE INFORMACIÓN .....	140
7. CONCLUSIONES .....	142
8. REFERENCIAS.....	145

**INDICE DE FIGURAS**

Figura 1. Tipos de Auditorías de acuerdo a su ámbito de acción .....	16
Figura 2. Fases del proceso de auditoría .....	16
Figura 3. Niveles de Documentos .....	18
Figura 4. Elementos de un proceso .....	30
Figura 5. Modelo de los Sistemas de Fabricación de Medicamentos .....	33

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de auditorías.....	13
Tabla 2. Requisitos de la NOM 059 SSA1-2013 para las Auditorías de Calidad .....	28
Tabla 3. Requisitos de la NOM 059 SSA1-2013 para el Sistema de Instalaciones y Equipo.....	39
Tabla 4. Lista de Verificación del Sistema de Instalaciones y Equipo .....	<b>48</b>
Tabla 5. Requisitos de la NOM 059 SSA1-2013 para el Sistema de Materiales.....	58
Tabla 6. Lista de Verificación del Sistema de Materiales .....	63
Tabla 7. Requisitos de la NOM 059 SSA1-2013 para el Sistema de Producción.....	70
Tabla 8. Lista de Verificación del Sistema de Producción .....	<b>78</b>
Tabla 9. Requisitos de la NOM 059 SSA1-2013 para el Sistema de Acondicionamiento.....	88
Tabla 10. Lista de Verificación del Sistema de Acondicionamiento .....	94
Tabla 11. Requisitos de la NOM 059 SSA1-2013 para el Sistema de Laboratorio de Control .....	103
Tabla 12. Lista de Verificación del Sistema de Laboratorio de Control.....	108
Tabla 13. Requisitos de la NOM 059 SSA1-2013 para el Sistema de Calidad .....	118
Tabla 14. Lista de Verificación para el Sistema de Calidad .....	127

## **ABREVIATURAS**

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

**BPF** Buenas Prácticas de Fabricación.

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

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

**FDA** Food and Drug Administration

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

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

**HR** Humedad relativa.

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

**PMV** Plan maestro de validación.

**PNO** Procedimiento normalizado de operación.

**RAP** Revisión Anual de Producto

**RFE** Resultados Fuera de Especificación

# **AUDITORIAS DE CALIDAD CON BASE A UN MODELO DE INSPECCIÓN POR SISTEMAS**

## **1. INTRODUCCIÓN**

La industria farmacéutica es uno de los sectores industriales con mayores requerimientos y exigencias tecnológicas y de infraestructura para la producción de sus productos, debido a la criticidad de los procesos que conforman la actividad productiva de una industria farmacéutica, se requiere de una estricta regulación para monitorear y controlar todas las fases involucradas que inician con el desarrollo de nuevos medicamentos, la fabricación, licenciamiento y/o autorización, almacenamiento, distribución y comercialización. Así las regulaciones locales e internacionales contribuyen a contar con medicamentos seguros, eficaces y de calidad para la población. En México conforme a la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud ejerce las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Cumpliendo su misión de proteger la salud de la población la COFEPRIS ha implementado entre otros elementos de control sanitario varias Normas Oficiales relacionadas con el control de medicamentos, como la NOM-059-SSA1-2013 de “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”.

El mercado actual se encuentra sometido a una continua innovación tecnológica y científica lo que lo hace altamente competitivo, de ahí que las empresas farmacéuticas se vean obligadas a establecer estrategias empresariales que les permitan ser más competitivas así como balancear las demandas de costo de producción con el cumplimiento de las regulaciones aplicables. Por lo tanto existe una clara necesidad para el desarrollo e implementación de un

sistema de calidad efectivo que considere los factores concretos de calidad aplicables a la variedad de productos fabricados el alcance de las operaciones, la complejidad de los procesos y la adecuada utilización de los recursos finitos

Las auditorias de calidad además de ser uno de los elementos que forman parte de un sistema de calidad farmacéutico, su realización está directamente asociada como un instrumento para evaluar la capacidad para cumplir con los requisitos internos y externos así como una herramienta efectiva para establecer los programas de mejora continua de una organización (Archambeau, 2005).

Mientras que las auditorías pueden ser una herramienta efectiva para mejorar los programas y asegurar que se cumplan los requisitos, esto no siempre sucede. Muchos profesionales de la calidad lamentan que a veces es imposible conseguir la atención necesaria para solucionar los problemas identificados en la auditoría. Es por ello que este trabajo pretende ofrecer una alternativa a los fabricantes de medicamentos para realizar las autoinspecciones utilizando un modelo de inspección por sistemas diseñado por la FDA (aplicado a los fabricantes de medicamentos) adaptado a los requerimientos de México que les ayude a cumplir con las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos establecidos en la NOM-059-SSA1-2013.

Uno de los campos en la Industria Farmacéutica en que un Licenciado en QFB puede desarrollarse profesionalmente, es precisamente en los procesos ó actividades relacionados con la gestión de calidad de productos farmacéuticos; colaborando en el diseño, en la implementación, la actualización y el mantenimiento del sistema de gestión de calidad. El Químico Farmacéutico Biólogo por su formación y conocimiento científico en los procesos involucrados en la fabricación, control y aseguramiento de la calidad de medicamentos conoce y comprende los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos y por esto puede contribuir ampliamente en las

auditorías internas de calidad para detectar situaciones de no cumplimiento y así contribuir directamente con los procesos mejora continua. Este trabajo de tesis busca auxiliar al profesional farmacéutico en dicha actividad, por medio de recomendaciones para aplicar herramientas que ayuden a realizar el proceso de auditorías de calidad de una forma más efectiva que le permita verificar el cumplimiento de las normas aplicables a la industria farmacéutica como los requerimientos establecidos en la NOM-059-SSA1-2013 de Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos.

## **1.1 OBJETIVOS**

### **1.1.1 Objetivo general:**

Presentar un proceso de autoinspección basado en la revisión por sistemas para verificación del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos establecidas en la NOM-059-SSA1-2013 para resaltar la participación del QFB en el proceso de las auditorías de calidad como un elemento de mejora continua.

### **1.1.2 Objetivos específicos:**

- Describir los sistemas que integran a los procesos involucrados en la fabricación de medicamentos para identificar los elementos de revisión de Buenas Prácticas de Fabricación sugeridos por la FDA y construir las tablas de requisitos de los sistemas de fabricación.
- A partir de las tablas de requisitos para cada sistema de fabricación proponer los listados de verificación como guías para el auditor.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Auditorias de Calidad

#### 2.1.1. Breve Historia

La palabra auditar proviene de la antigua practica de registrar el cargamento de un barco, donde los auditores registraban la información para efectos fiscales. La palabra se deriva del término inglés *aural* (escuchar) que a su vez proviene del latín *auris* (oído). El auditor (oyente) representaba al rey para asegurar que se registraran correctamente todos los impuestos del cargamento. A partir de entonces el trabajo del auditor está asociado a los controles y al cumplimiento (Arter, 2000).

El proceso de auditoría, tiene su origen en las actividades financieras, en la edad media el préstamo de dinero fue relevante tanto para el comercio como para los reinos. En consecuencia, surge la necesidad de contar con un agente externo e imparcial que diera fe de la honradez tanto de los prestamistas como de los prestatarios.

Después de la Segunda Guerra Mundial, los almirantes y generales adaptaron los métodos de auditoría de los contadores. La norma MIL-Q-9858 (circa 1954) que fue una de las primeras normas de gestión de la calidad, contenía un pequeño párrafo sobre el tema de la auditoría.

En 1968, encontramos los principios de la norma de auditoría con el documento ASQC C1 para los sistemas de calidad del proveedor que decía: “Los programas de calidad serán auditados por el comprador para verificar el cumplimiento de estas especificaciones, el incumplimiento del programa o de alguna de sus partes puede causar rechazo del producto”.

En 1978 el Instituto de Auditores Internos (IIA, por sus siglas en inglés) publicó sus reglas para las auditorías operativas, que aún hoy en día continúan siendo utilizadas. Estas auditorías se

desarrollaron para examinar los controles y los riesgos de la organización para encontrar puntos débiles que pudieran provocar pérdidas y fraude.

Derivado de la presión al gobierno para dar cuenta de sus gastos en 1981 la Oficina General de Contabilidad de Estados Unidos (U.S. General Accounting Office) publicó por primera vez sus normas de auditoría gubernamental llamado “El libro amarillo”. En ese mismo año, los canadienses publicaron el documento CAN3-395, basado principalmente en el trabajo realizado por los británicos y el IIA. Actualmente, gran parte de nuestro vocabulario de auditoría proviene de esta norma canadiense.

Durante los años ochenta, como respuesta a la nueva competencia mundial, los fabricantes tuvieron que realizar un mejor trabajo al definir los requisitos del cliente, contar con un mejor control de sus procesos de manufactura, reunir datos y tomar decisiones basadas en ellos. La norma Z-1.15 (1979) de Estados Unidos sobre sistemas de calidad, contiene una descripción de todos los programas iniciales de auditoría de calidad, tanto internos como del proveedor.

En 1986, la División de Auditorías de Calidad de la Sociedad Americana para la Calidad (ASQ, por sus siglas en inglés) pasó su versión de la norma canadiense Q395, a través de los comités y fue publicada como Q1.

Durante la segunda mitad de los años ochenta surgió la norma ISO 9001 (1987) la primera norma internacional clara sobre gestión de calidad. La Comunidad Europea, Canadá y Australia fueron los primeros en aplicar la evaluación de conformidad, que anteriormente era utilizada para certificar un producto a esta nueva norma. En 1989, los británicos tomaron el borrador de un documento del Comité y lo publicaron como su norma BS7229. Dos años más tarde aparece el documento internacional aprobado dividido en tres partes. La norma ISO 10011-1 fue publicada en diciembre de 1990. Las partes 2 y 3 se publicaron en mayo de 1991.

Estados Unidos tomó estos tres documentos internacionales y en 1994 los publicó como un solo documento bajo el nombre de Q10011. Es importante resaltar que la norma canadiense Q395 de 1981 fue la base para todos estos documentos nacionales e internacionales (Arter, 2003).

### **2.1.2. Definición**

La palabra auditoría involucra a la manera en que se hace una cosa. Revisamos una actividad para verificar si fue realizada de acuerdo a las reglas, así la auditoría farmacéutica es un ejercicio dirigido específicamente a la evaluación del sistema de aseguramiento de la calidad de la empresa. Una auditoría tiene como principal propósito realizar una revisión regular de todos los aspectos de las operaciones de fabricación y su efecto sobre la calidad del producto. Por lo tanto, la auditoría es un examen sistemático e independiente de la eficacia del sistema de calidad o de sus partes (Begg D & Snape, 2003).

Cuando hablamos de auditoría en la industria farmacéutica y bajo este contexto, en el presente trabajo de tesis citaremos la definición de auditoría conforme la NOM-059-SSA1-2013 de Las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos: *“Auditoría es el 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”*.

### **2.1.3. Tipos de Auditorías**

Según Arter en el 2003, define tres tipos generales de auditorías tomando en consideración quién es el organismo que audita (ver Tabla 1).

#### **2.1.3.1. Auditorías de primera parte**

La auditoria de primera parte también es conocida como auditoría interna o auto auditoría. Como su nombre lo dice esta se realiza por personal de la propia empresa pero no necesariamente por aquellos que están íntimamente involucrados con las actividades que están siendo auditadas. Por ejemplo, puede ser que un equipo de auditoría de la oficina central audite a diferentes sitios de manufactura de la compañía para demostrar cumplimiento con los estándares del corporativo. Este tipo de auditorías son un mecanismo por el cual la organización examina los procesos de negocio para evaluar su capacidad para cumplir con requerimientos internos y externos.

### **2.1.3.2. Auditorías de segunda parte**

A las auditorias de segunda parte también se les denomina auditorías externas y se caracterizan por el hecho de que el auditor y el auditado no son de la misma organización, la base de estas auditorías es contractual. Por ejemplo, un cliente puede realizar auditorías de segunda parte a un proveedor y generalmente esto se hace cuando existe un contrato entre ambas partes y ya se están suministrando o se proveerán bienes en el futuro.

### **2.1.3.3. Auditorías de tercera parte**

Las entidades como los oficiales autorizados de cuerpos regulatorios o agencias de inspección encargadas del cumplimiento de normas conforme a los requerimientos legales o los certificadores son quienes realizan auditorías de tercera parte. A través de estas auditorías gubernamentales, el público consumidor tiene la confianza de que se cumplen las normas y de que los productos cubren los aspectos mínimos de seguridad. Otros países utilizan a menudo el término certificación en lugar del de registro. Los negocios al nivel mundial están registrando sus instalaciones bajo la norma ISO 9001 para lograr con ello una ventaja de mercadotecnia.

**Tabla 1. Tipos de auditorías**

<b>Auditorías Internas</b>	<b>Auditorías Externas</b>	
Auditorías de primera parte	Auditorías de segunda parte	Auditorías de tercera parte
	Auditorías a proveedores	Auditorías para certificación
		Auditorías regulatorias o legales

Las auditorías también se pueden clasificar de acuerdo con el propósito, de esta forma se pueden tener dos categorías, las auditorías de cumplimiento y las auditorías de productividad.

#### **2.1.3.4. Auditorías de cumplimiento**

Como su nombre lo indica busca el cumplimiento de un grupo de reglas establecidas previamente y que no pueden ser cuestionadas, algunos ejemplos de éstas incluyen las auditorías tributarias, financieras, gubernamentales, de registro ó certificación.

Un artículo es conforme si cumple con la forma, si es apto y si funciona de acuerdo a las especificaciones. Por otro lado, si pasa la inspección es conforme. En la industria un certificado de conformidad declara que el artículo posee las características físicas deseadas. Cumplir con los requisitos añade otra dimensión. Aquí no solo el artículo posee las características físicas deseadas, sino que también indica que fue elaborado a través de un proceso específico. Un certificado de cumplimiento establece que durante la elaboración del artículo o al entregar un servicio, se siguieron las reglas establecidas.

Las auditorías de cumplimiento están diseñadas para asegurar que las actividades se han realizado de una manera adecuada. No se cuestionan las reglas. Solo se verifica el cumplimiento de esas reglas, estas auditorías son binarias: Las reglas se cumplen o no se cumplen.

#### **2.1.3.5. Auditorías de productividad**

Una auditoría de productividad busca eficiencia y resultados económicos, saber qué tan adecuadas son las reglas para alcanzar las metas de la organización, el grado de cumplimiento de las reglas definidas así como saber que tan efectiva es la aplicación de dichas reglas. Los esfuerzos iniciales para examinar el cumplimiento, la efectividad y la adecuación fueron realizados por los auditores internos corporativos por lo que generalmente se les conoce como auditorías operativas.

Rusell, (2007). Las auditorías también pueden ser clasificadas de acuerdo a su ámbito de acción, como auditorías de producto, de proceso y de sistema (ver Figura 1).

#### **2.1.3.6. Auditoría de producto**

La auditoría de producto (o de servicio) determina si las características tangibles y atributos de una cosa se cumplen. Generalmente, un auditor checa si el objeto o servicio contra un grupo de características y atributos predeterminados. La auditoría de producto es similar a una inspección, se examina el artículo final de acuerdo a los requisitos establecidos, sin embargo los resultados de la auditoría no se utilizan para aprobar la liberación de un producto o entrega de un servicio. Se revisa también toda la documentación asociada con la elaboración de estos. Por ejemplo en las industrias reguladas, especialmente en la farmacéutica y en la de aparatos médicos, se utilizan paquetes de registros para comprobar el cumplimiento. Las auditorías de

estos se realizan para asegurarse de que todos los registros están completos y listos para una revisión externa.

#### **2.1.3.7. Auditorías de proceso**

Una auditoría de proceso determina si los requisitos del proceso son cumplidos. Durante una auditoría de proceso el auditor examinará una actividad ó secuencia de actividades para verificar que las entradas y salidas están de acuerdo a los planes, métodos o procedimientos establecidos. Las salidas pueden compararse a los objetivos para determinar efectividad y eficacia. Normalmente, la auditoría de proceso sigue el proceso desde el inicio al final o desde el final al inicio. Con la publicación de las revisiones de la familia de normas ISO 9000, existe más interés en el enfoque sobre el proceso para manejar una organización. El principio No. 4 de la gestión de calidad establece que un resultado deseado se logra de manera más eficiente cuando las actividades y los recursos son administrados como parte de un proceso. El aumento en la atención a los procesos naturalmente conlleva al incremento en la atención a las auditorías de proceso. Este tipo de auditorías puede realizarse para verificar el cumplimiento solamente o pueden tratar asuntos de productividad. Por lo general es más fácil enfocarse de manera inicial en el cumplimiento. Se puede utilizar auditorías de proceso como una herramienta para resolver problemas de producto, ya que a menudo su causa es un mal proceso.

#### **2.1.3.8. Auditorias de sistema**

Cuando los procesos están interrelacionados e interactuando, tenemos un sistema. Una auditoría de sistema auditará procesos (y controles) y se encuentra a un nivel más elevado que las auditorías de procesos o de producto. Estas auditorías son más largas y cubren muchas aplicaciones. Las auditorías de sistemas por su naturaleza, generalmente cubrirán muchas

actividades, tanto en la fábrica como en la administración. La auditoría del sistema determina si se cumplen los requisitos del sistema (manual, política, estándares). Los auditores pueden realizar una auditoría de producto o de proceso como parte de una auditoría de sistema. Típicamente, un auditor auditará una organización contra las disposiciones de un estándar de gestión de calidad, seguridad o ambiental.

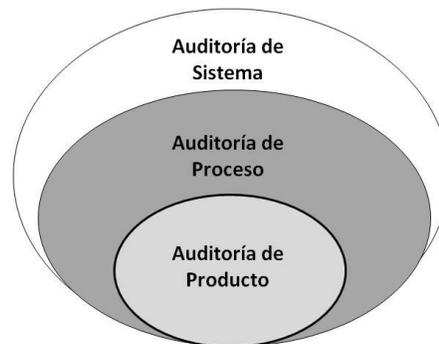


Figura 1. Tipos de auditorías de acuerdo a su ámbito de acción (Russell, 2007).

#### 2.1.4. El proceso de auditoría

El proceso de auditoría generalmente inicia antes de que se realice la auditoría en sí y se puede dividir en cuatro etapas (ver Figura 2).



Figura 2. Fases del proceso de auditoría.

#### 2.1.4.1. Fase de Planeación o Preparación.

Incluye las siguientes actividades desde la selección del equipo auditor hasta la colecta de información de campo.

➤ **Definir el propósito de la auditoría.** Se establece el objetivo que se quiere lograr con la auditoría, por ejemplo: verificar el grado de cumplimiento conforme los estándares ó criterios establecidos como referencia, determinar la eficacia del sistema de gestión o identificar áreas con potencial de mejora.

➤ **Definir el alcance o ámbito de acción,** el cual establece los límites de auditoría, los grupos, los productos, los procesos, las actividades, etc. que van a ser examinados. Es de suma importancia definir el ámbito de acción ya que este tiene un efecto directo sobre los recursos necesarios para la ejecución de la auditoría.

➤ **Establecer el equipo auditor.** Basándose en el propósito y el alcance de la auditoría se selecciona el equipo y líder auditor, considerando también el grado de experiencia ó especialidad técnica requerida. Una regla básica de las auditorías es que los auditores deben estar calificados para realizar su labor.

Es recomendable, que la autoridad para realizar auditorías esté documentado en el manual de calidad, en el caso de las auditorías internas, dicho documento además de describir las auditorías de producto, de proceso ó de sistemas debe definir la autoridad para que ciertos individuos o grupos las realicen. En el caso de auditorías de segunda parte debe encontrarse en los acuerdos de compras establecidos entre la empresa y el proveedor.

➤ **Identificar los criterios de auditoría.** Son los requisitos que se deben cumplir para la actividad a ser auditada. Los requisitos para una auditoría siempre están definidos de alguna

manera en documentos (ver Figura 3), a esto se le conoce como bases para la auditoría. Sin los requisitos no puede realizarse una auditoría. Estos requisitos pueden ser internos ó externos. Los requisitos externos están establecidos fuera de la organización y pueden provenir de varias fuentes, por ejemplo:

- Acuerdos internacionales.
- Normas Nacionales ó internacionales.
- Normas como las ANSI Z1.11
- Requisitos del cliente, establecidos en el contrato y en las especificaciones de compra.



Figura 3. Niveles de documentos (Arter, 2003).

Los niveles de documentos describen el sistema interno de gestión de calidad. En los requisitos locales, el siguiente nivel en la pirámide nos dice cómo aplicar los requisitos externos dentro de la organización. Es importante que se identifiquen los requisitos externos incluyendo los corporativos si estos fueran necesarios (Arter, 2003).

➤ **Obtener conocimiento técnico de los procesos que serán auditados.** Para realizar una auditoría exitosa, el auditor debe comprender técnicamente el proceso que auditará. Debe conocer los pasos básicos del proceso, así como las áreas o grupos involucrados en cada uno de

ellos. Este conocimiento puede ser adquirido leyendo los procedimientos de los procesos más relevantes, revisando los diagramas de flujo del proceso, etc.

➤ **Realizar una evaluación inicial de los documentos.** La revisión de información previa a la auditoría tales como:

- Personal y organización: organigrama, Curriculum Vitae del personal clave, sistema de evaluación del desempeño del personal.
- Instalaciones: diagrama de la planta, del flujo de materiales y de personal así como de los servicios de agua, aire, clasificaciones de áreas, tipos de productos fabricados (por ejemplo productos hormonales, antibióticos, citotóxicos), ¿son áreas dedicadas ó multiproductos?
- Procesos: tipo de equipo utilizado, secuencia de fabricación, parámetros clave de proceso, número de lotes fabricados (Begg & Snape, 2003).

➤ **Preparar el plan de auditoría y comunicarse con quiénes serán auditados.** El plan de auditoría es una breve descripción de los distintos elementos de la auditoría a realizar, incluyendo los objetivos, el criterio de auditoría y documentos de referencia, el alcance (por ejemplo áreas, productos o procesos a ser auditados), las fechas y lugares a auditar, tiempos estimados y duración de las actividades en sitio, los roles y responsabilidades de los miembros del equipo auditor, arreglos de tipo logístico, puntos relacionados con la confidencialidad. El plan de auditoría debe ser revisado por la parte auditada y si existen comentarios deben ser resueltos antes de la ejecución de la auditoría.

➤ **Preparar los documentos de trabajo para la recolección de los datos.** Estos documentos sirven como guías para cada uno de los integrantes del equipo auditor para que así

se aseguren que el ámbito de acción es el adecuado y está totalmente cubierto. También proporcionan un lugar para registrar los datos reunidos durante el trabajo de campo.

**Tipos de documentos.** Generalmente existen tres tipos de documentos de trabajo:

1. Los procedimientos
2. Los diagramas de flujo
3. Las listas de verificación

Se puede utilizar una copia tanto de los procedimientos como de los diagramas de flujo de alguna actividad, proceso ó sistema a auditar y se subraya los puntos o partes más relevantes. Sirven para ver si el trabajo que realmente se realiza sigue el procedimiento o diseño establecido para ello (Arter, 2003).

La lista de verificación, es el documento de trabajo más común la cual consiste en varias series de preguntas con espacio para anotar las respuestas. Existen criterios que cualquier lista de verificación deberá incluir, sin importar el objeto de la auditoría. Esta lista debe proporcionar una identificación clara del tema u objeto de la auditoría específica para la cual se aplica. La principal función de la lista de verificación es la recolección de datos y el formato puede variar de una empresa a otra. Algunos escogen un listado de preguntas en la columna izquierda con una columna central para marcar si/no, el lado de la derecha cuenta con una columna para escribir la evidencia objetiva analizada para esa pregunta. Las preguntas de la lista de verificación no están abiertas, deben ser redactadas para obtener respuestas de sí /no, lo que las hará binarias, al contrario de las preguntas que se utilizan en la entrevista. También puede referirse a una sección específica en el documento que establece el requisito particular. El auditor contesta las preguntas después de haber revisado los procedimientos, finalizado las entrevistas y

analizado la evidencia. Así el auditor puede determinar si el grupo que está revisando cumple o no con los requisitos (Arter, 2003).

#### **2.1.4.2. Fase de Ejecución de Auditoría**

Esta fase es la parte de auditoría en donde se reúne la información y cubre el período de la llegada al lugar de auditoría hasta la reunión de cierre. Durante esta fase se realizan las siguientes actividades:

➤ **Reunión de apertura.** Es la reunión breve de entrada para presentar al grupo auditor y los representantes del área o empresa auditada. Durante esta reunión el líder auditor lleva el control de la reunión el cual debe confirmar de una manera clara y cortés la información enviada en el plan de auditoría, es decir el propósito y campo de acción de la auditoría. Dar un breve resumen de las actividades a realizar, confirmar los canales de comunicación, así como proporcionar al auditado la oportunidad de preguntar por ejemplo alguna duda sobre el plan de auditoría. Si el auditor en la investigación que realizó durante la fase de preparación se encontró alguna indicación de un área potencialmente débil, se debe mencionar al grupo auditado para ayudar a obtener cooperación y comunicación abierta, esto permitirá que la contraparte se prepare para un análisis intenso en esa área.

➤ **Compresión de los controles del proceso y del sistema.** Para realizar una auditoría exitosa el auditor debe comprender técnicamente el proceso que auditará, esto le permitirá realizar preguntas inteligentes.

➤ **La recopilación de información.** Normalmente en la fase de ejecución de la auditoría, el proceso de obtención de información ocupa gran parte del tiempo y esfuerzo del grupo auditor. El trabajo del auditor es reunir datos, compararlos con los requisitos, procesar y

verificar la información para informar los resultados como evidencia para evaluar si los procesos y controles están siendo aplicados de forma adecuada. La lista de verificación preparada previamente, es la depositaria de estos datos, y es el lugar para registrar la información obtenida de las entrevistas, revisión de documentos y registros así como de la información obtenida de los sentidos (por ejemplo observación de actividades).

Considerar que los hallazgos siempre están basados en evidencias objetivas, no en opiniones, por esto es crucial tomar notas durante la revisión registrar quién, qué, cuándo y dónde y asegurarse que las notas son exactas, legibles, organizadas y entendibles, el auditor debe registrar los detalles relevantes que le permitan evaluar los hallazgos contra los criterios de auditoría, por ejemplo si está revisando información escrita, registre título del documento, número de identificación, versión del documento y fecha en que fue aprobado o la fecha asociada al documento. El auditor registra muchos tipos de información, algunas serán respuestas a preguntas que formula en las entrevistas, otras serán observaciones que hace, y otros más serán notas sobre algunos de los documentos que examina. Cuando se realizan entrevistas con el personal, puesto que se recibe información verbalmente, es importante que el auditor confirme la información recogida con documentación o verificación de campo (observaciones). Durante la revisión, el auditor debe esforzarse para mantener una buena relación con el personal con quien entra en contacto (Arter, 2003).

➤ **Reuniones del equipo auditor.** Es conveniente que durante el transcurso del día que el grupo auditor se reúna para:

- Resumir los avances del día.
- Compartir datos, preocupaciones y problemas.
- Ajustar sus actividades de obtención de datos.

- Desarrollar el informe a través de posibles conclusiones.
- Identificar los problemas sistemáticos, proporcionando ejemplos claros.
- Identificar tendencias de falta de conformidad.
- Identificar los hallazgos de auditoría.

Compartir lo que se ha encontrado durante el día de investigación, permite que el equipo corrobore datos y posibles áreas de investigación más profunda. Deberán organizarse y clasificarse los datos recolectados durante el día para apoyar estas conclusiones. En ocasiones también es recomendable hacer reuniones intermedias informativas diarias con el auditor y el auditado (Begg & Snape, 2003). Los hallazgos se obtienen del análisis de datos crudos (hechos) obtenidos durante la auditoría. Muchos programas de auditoría utilizan el término hallazgo solamente para las conclusiones insatisfactorias de una auditoría. El programa de evaluación de conformidad, que involucra a una entidad certificadora, tiende a utilizar el término inconformidad. Debido a las diferencias en su utilización, ha sido difícil definir estos términos en los programas de auditoría estándares publicados en todo el mundo. A menudo el término hallazgo tiene un significado diferente de una compañía a otra. Sin embargo y en general, significa algo malo. Un hallazgo es una conclusión de la auditoría que identifica a una condición con efectos adversos muy importantes sobre la calidad de la actividad bajo revisión. Un hallazgo tiene las siguientes características:

- Es negativo, algo fuera de su sitio.
- Es una infracción de un requisito.
- Es significativo, es importante.
- Se relaciona con los valores de la empresa y la afecta de manera negativa.

Antes de la reunión de cierre, el equipo auditor se debe reunir para desarrollar las declaraciones de los hallazgos (si existen cosas fuera de lugar) las declaraciones de prácticas positivas (si las cosas están bien), ó ambas. Se discuten todos los datos buenos y malos, descubiertos durante la auditoría. Como se indico anteriormente, un hallazgo es una opinión subjetiva apoyada por un hecho. Cada uno de los datos, por sí mismo puede o no ser importante. Sin embargo, al combinarlos, el lector puede percibir la falla del sistema.

- **La reunión de cierre.** Realizar la reunión de cierre, en la reunión de cierre se presentan los hallazgos y conclusiones de auditoría, así como acordar con el auditado la fecha en que debe presentar el plan de acciones correctivas y preventivas. Si se han realizado reuniones diarias con el equipo y se han mantenido a los auditados al tanto de su progreso y preocupaciones, entonces es suficiente para que en una reunión breve se presente un borrador de los hallazgos, las prácticas positivas y el resumen de auditoría. Los resultados se presentan a los gerentes responsables del grupo auditado y se informa que la auditoría ha terminado.

#### **2.1.4.3. Fase de Reporte**

Con la distribución del informe, finaliza la auditoría. El informe final, es la última comunicación de la auditoría y debe ser divulgado dentro de un tiempo razonable después de la reunión de cierre. El informe generalmente tiene 4 secciones:

1. Introducción.
2. Resumen general.
3. Hallazgos (conclusiones adversas).
4. Logros relevantes (prácticas positivas).

Las auditorías modernas de calidad deben ser una combinación de las evaluaciones de cumplimiento y de productividad. Al utilizar criterios de medición definidos y acordados, el informe de auditoría nos debe decir si los controles:

1. Existen y son los adecuados.
2. Se están aplicando.
3. Realmente funcionan.

La forma de alcanzar estas necesidades, es prepararse a conciencia para la auditoría, realizar evaluaciones con un alto grado de profesionalismo y presentar el informe en términos significativos para la audiencia deseada. Entonces los clientes, utilizando la información presentada en el informe de auditoría, podrán realizar los cambios para mejorar la productividad (Arter, 2003).

#### **2.1.4.4. Fase de Seguimiento**

La fase de cierre o seguimiento de una auditoría inicia después de que se emite el informe final. Para aquellas auditorías que arrojan la identificación de hallazgos, esta fase puede incluir el rastreo y evaluación de las acciones de seguimiento tomadas por los auditados para arreglar el problema y evitar recurrencias. Esto es conocido como acción correctiva. La auditoría y la acción correctiva son sistemas separados pero que están relacionados y forman parte del sistema de gestión de la calidad.

Cada uno de los datos deficientes enlistados como hallazgos, requieren de una acción de solución. Estas son acciones tomadas de manera inmediata o a corto plazo para cada uno de los puntos enlistados. El auditado debe tomar una acción de solución para cada uno de ellos. El

establecer acciones correctivas se basa en que se hayan identificado y corregido las condiciones contrarias a la calidad, se ha determinado e identificado la causa raíz de los problemas, se arreglan las condiciones que provocan la raíz del problema, se aseguran que los cambios funcionan y se han tomado medidas necesarias para evitar que se repitan. La verificación de estas acciones, puede ser parte de una auditoría posterior. Asegurarse de que estas acciones sean cerradas o que haya planes de cierre eficaces establecidos.

Los documentos de la auditoría deben conservarse por el período de tiempo establecido de acuerdo con las partes participantes, los procedimientos y los requisitos legales, reglamentarios y contractuales.

Podemos resumir el proceso de auditoría mencionando las reglas básicas:

- Las auditorías deben proporcionar información para tomar decisiones fundamentadas.
- Los auditores deben estar calificados para realizar su labor
- Las mediciones deben realizarse de acuerdo con los requisitos definidos
- Las conclusiones deben estar basadas en evidencias objetivas.

## **2.2. Las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos NOM-059-SSA1-2013**

La COFEPRIS ejerce el control y vigilancia sanitaria mediante la verificación del cumplimiento de las Normas Oficiales Mexicanas relativas a los productos, actividades, servicios y establecimientos de su competencia. La Norma Oficial Mexicana de mayor relevancia para la industria farmacéutica en México es la NOM059-SSA1-2013 “Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos”. Que establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los medicamentos para uso humano comercializados en México y/o con fines de investigación. Por lo anterior su observancia es 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.

Conforme la NOM059-SSA1-2013 *“Buenas prácticas de fabricación es el 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”*.

De acuerdo a esta norma en su numeral 6.1.3 establece que el sistema de gestión de calidad debe tener como mínimo los siguientes elementos:

- Manual de calidad.
- Auditorías.
- Quejas.
- Producto fuera de especificación o no conforme.
- CAPA.
- Retiro de producto.
- Control de cambios.
- Plan Maestro de Validación.
- Gestión de riesgos.
- Revisión anual de producto.
- Transferencia de tecnología.
- Control de documentos.

### 2.2.1. Requisitos para Auditorías de calidad y autoinspección

Como se menciona en el punto anterior, las auditorías de calidad son uno de los elementos clave del sistema de gestión de calidad establecidos en la NOM059-SSA1-2013, para este elemento la norma establece textualmente los siguientes requisitos:

Tabla 2. Requisitos de la NOM 059 SSA1-2013 para las Auditorías de Calidad.

<b>Sección</b>	<b>Requisito</b>
<b>5.6.3.14</b> Auto inspección	<b>5.6.3.14.1</b> Descripción del sistema de auto inspección con enfoque en los criterios utilizados para la selección de las inspecciones planeadas y las actividades de seguimiento.
<b>5.12</b> Otros documentos relacionados al cumplimiento de BPF.	<b>5.12.3</b> Debe existir documentación escrita para las siguientes actividades o procesos, esta lista no es limitativa y pueden existir más documentos relacionados: <b>5.12.3.14</b> Autoinspección y auditorías a proveedores.
<b>6.3</b> Auditorías	<b>6.3.1</b> Debe existir un sistema de auto inspección para la evaluación del sistema de gestión de calidad y del nivel de cumplimiento en BPF. <b>6.3.2</b> Las auditorías de auto inspección deben ser conducidas por personal independiente al área auditada. Estas también pueden ser realizadas por personal externo. <b>6.3.3</b> Deben existir procedimientos para la selección, entrenamiento y calificación de auditores. <b>6.3.4</b> 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. <b>6.3.5</b> 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. <b>6.3.6</b> Debe existir un programa de auditorías periódicas, así como, contar con evidencia documental para demostrar el cumplimiento del mismo. <b>6.3.7</b> Se deben establecer por escrito las listas de verificación que consideren las normas, requisitos y referencias aplicables.
<b>6.6</b> Sistema CAPA	<b>6.6.1</b> Debe existir un sistema para la implementación de las CAPA resultantes de las no conformidades, quejas,

	devoluciones, fuera de especificaciones, <i>auditorías</i> , tendencias, y las que defina el propio sistema. <b>6.6.3</b> Seguimiento y efectividad de las CAPA establecidas.
--	--

Recuperado el 18 de agosto de 2015 del sitio internet:

<http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/NormasPorTema/Medicamentos.aspx>

### 3. METODOLOGIA

A través de una revisión información bibliográfica y tomando como estructura principal el modelo de inspección por sistemas, se realizó lo siguiente:

1. Revisión de la NOM-059-SSA1-2013
2. Revisión y descripción de los seis sistemas de inspección utilizados por la FDA en las inspecciones de fabricación de medicamentos (*Drug manufacturing Inspections*).
  - Sistema de Instalaciones y Equipo
  - Sistema de Materiales
  - Sistema de Producción
  - Sistema de Acondicionamiento
  - Sistema de Laboratorio de Control
  - Sistema de Calidad
3. Identificación y selección de los elementos requeridos por la NOM-059-SSA1-2013 para cada una de los seis sistemas.
4. Identificación de los elementos de revisión sugeridos por la FDA para cada uno de los seis sistemas.

5. Integración de la información de los puntos anteriores en tablas de comparación y desarrollo de los listados de verificación para cada uno de los seis sistemas.

6. Análisis de los listados de verificación y concluir sobre la aplicación del modelo de autoinspección por sistemas.

#### 4. MODELO DE SISTEMAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS.

##### 4.1. Definición de Proceso

Según Rusell en el 2010 define: “Un proceso transforma entradas en salidas. Esta transformación o cambio toma lugar como una serie de actividades o pasos que guían a un resultado deseado (objetivo)”.

Las entradas pueden ser tangibles o intangibles. Entradas pueden venir en forma de personas, equipos, materiales, piezas, conjuntos, componentes, información, etc. El proceso transforma, cambia ó convierte entradas en salidas. Las entradas son las cosas que serán transformadas. Una salida puede ser un producto a servicio. Las salidas pueden incluir por ejemplo piezas, materiales, información, energía, dinero, máquinas, dispositivos, etc. El producto de salida o servicio es el resultado del proceso.



Figura 4. Elementos de un proceso (Rusell, 2010)

Además de las entradas que serán transformadas en salidas, existen otros elementos del proceso que pueden ser divididos en seis grupos, estos contienen todos los factores que afectan un proceso: mano de obra, maquinaria, medio ambiente, materiales, medidas y métodos.

*Mano de obra:* engloba el elemento humano, los operadores deben tener el conocimiento, la capacitación y la experiencia para realizar su labor.

*Maquinaria:* Se refiere al equipo utilizado para realizar una labor.

*Medio ambiente:* Se relaciona con las influencias externas sobre un proceso. Las condiciones físicas, tales como el polvo, la radiación, la temperatura, etc. pueden cambiar el resultado de un proceso. Estas influencias pueden ser deseadas o indeseadas y por ello deben ser controladas.

*Medidas:* Incluyen tanto los datos registrados como las influencias que tiene la medición sobre la información resultante.

*Métodos:* Son las instrucciones que utiliza el operador para realizar una labor.

## **4.2. Definición de Sistema**

“Un sistema es un conjunto de procesos interrelacionados, diseñados para lograr un objetivo en común” (Arter, 2000, p.58).

Como profesionales de calidad, solamente hace pocas décadas se ha estudiado la idea de los procesos interrelacionados. En los primeros días de la MILQ - 9858 se comenzaron con este estudio. Desde entonces, se han desarrollado estándares para gestión de sistemas de calidad para dispositivos médicos, nucleares y de automóviles, además de otras aplicaciones. Tal vez el más conocido en todo el mundo, tanto dentro como fuera de la profesión de calidad sea el estándar

ISO 9001. Se trata de una colección de sistemas diseñados para asegurar la calidad de producto o servicio al cliente.

El autor ha utilizado el término "control" para designar los procesos individuales de un sistema de gestión de calidad, por ejemplo el sistema de acciones correctivas se compone de cuatro controles:

1. Identificar problemas que necesitan corrección.
2. Identificar las causas del problema.
3. Corregir la causa.
4. Verificar que los cambios realmente funcionan.

Cada uno de estos cuatro controles es un proceso. Individualmente todos son importantes, pero ellos deben funcionar juntos para tener un sistema efectivo de acciones correctivas. (Arter, 1992, p. 65).

Actualmente la gente está empezando a entender que buenos productos y servicios vienen de buenos procesos los cuales vienen de buenos sistemas.

**Modelo de inspección de seis sistemas:** La FDA (por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) propuso un modelo para inspeccionar a los fabricantes de medicamentos con un enfoque basado en sistemas (Figura 5).



Figura 5. Sistemas de fabricación de medicamentos.

La enfoque por sistemas se propuso con la finalidad de optimizar los recursos asignados al proceso de inspección tener una revisión holística de los procesos y sus interfases. (Food and Drug Administration. (2014) *Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulation*, September 2006). Recuperado el 18 de agosto de 2014:

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070337.pdf>

#### 4.3. Descripción del Sistema de Instalaciones y Equipo

Este sistema incluye las medidas y las actividades que proporcionan un entorno físico adecuado de instalaciones y los recursos utilizados para la producción de fármacos o medicamentos. Procedimientos y registros asociados de las medidas adoptadas para proteger a los procesos de fabricación incluyendo la disminución del riesgo de contaminación desde el exterior del edificio, de una zona a otra, y/o entre materiales o productos.

Este sistema incluye principalmente los procesos:

- a) Mantenimiento y limpieza de edificios e instalaciones.
- b) Calificaciones de equipo (de instalación y operación).

c) Calibración y mantenimiento preventivo de instrumentos y equipos.

d) Limpieza y validación de procesos de limpieza.

c) Los servicios que no están destinados a ser incorporados al producto como HVAC Sistema de aire acondicionado y calefacción (por sus siglas en inglés, Heating, Ventilation and Air Conditioning), sistemas de agua, vapor y gases comprimidos.

La calificación de desempeño de proceso se evaluará como parte de la inspección general del sistema de proceso.

#### **4.4. Descripción del Sistema de Materiales**

Este sistema incluye las medidas y las acciones para el control de producto terminado y sus componentes, incluyendo agua o los gases que son incorporados en los productos así como los materiales del sistema contenedor-cierre. Incluye la validación de procesos computarizados para el control de inventario, el proceso de almacenamiento de los componentes, materiales en proceso y producto terminado, así como los controles de distribución y registros asociados.

#### **4.5. Descripción del Sistema de Producción**

Este sistema incluye las medidas y las acciones para el control de la fabricación de los fármacos y medicamentos incluyendo composición de lote, el proceso de producción de las diferentes formas farmacéuticas y su validación, los procedimientos y registros asociados a los procesos de muestreo y pruebas realizadas para el control en proceso. También incluye los procesos de emisión, establecimiento, seguimiento de los procedimientos de fabricación aprobados.

#### **4.6. Descripción del Sistema de Acondicionamiento**

Este sistema incluye las medidas y las actividades que controlan el proceso de envasado y etiquetado de medicamentos. Incluye los procedimientos y registros asociados a las operaciones de envasado y etiquetado, la validación de estas operaciones, así como de los controles en proceso e instrucciones para el muestreo y procedimientos para aprobación. Procedimientos y registros relacionados con la inspección, uso y almacenamiento de material impreso, actividades de despeje de las líneas de acondicionamiento antes de comenzar las operaciones de acondicionamiento de medicamentos.

#### **4.7. Descripción del Sistema de Laboratorio de Control**

Sistema de Control de laboratorio. Este sistema incluye las medidas y las actividades relacionadas con los procedimientos y registros de laboratorio asociados con los procesos de inspección y análisis que se llevan a cabo en las materias primas, materiales de empaque y producto terminado, así como su proceso de liberación para su uso o venta.

Este sistema además incluye los procesos de monitoreo de las condiciones ambientales relacionadas con la fabricación de medicamentos. Los procesos de desarrollo y validación o verificación de métodos analíticos, así como los procesos involucrados con los estudios de estabilidad de medicamentos.

#### **4.8. Descripción del Sistema de Calidad**

Este sistema asegura un total cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), las especificaciones y los procedimientos internos. El sistema incluye la unidad de control de calidad y todas sus funciones de revisión y aprobación (por ejemplo, control de cambios,

reprocesamiento, liberación de lotes, revisión anual de producto, protocolos de validación y reportes, proceso de quejas de calidad de producto). Incluye los procesos de evaluación, revisión y disposición de productos, reprocesados, retrabajados, devueltos, ó defectuosos.

## **5. PROPUESTA DE LISTADOS DE VERIFICACIÓN COMO HERRAMIENTA DEL PROCESO DE AUDITORÍA**

### **5.1. Lista de verificación del Sistema de Instalaciones y Equipo.**

Con la finalidad de identificar los requisitos que aplican a cada uno de los sistemas de fabricación, los requisitos de la NOM-059 se dividieron en diferentes categorías dependiendo del aspecto de cumplimiento que se va inspeccionar.

Por ejemplo para verificar el sistema de instalaciones y equipo se establecieron los siguientes grupos:

#### **➤ Instalaciones:**

- 1.** Limpieza y mantenimiento.
- 2.** Sistemas auxiliares: sistema general de manejo de aire, agua y vapor limpio.
- 3.** Diseño de instalaciones y sistemas de manejo de aire para la prevención de la contaminación cruzada (por ejemplo penicilínicos, beta-lactámicos, esteroides, hormonas, citotóxicos, etc.).
- 4.** Diseño de áreas específicas para las operaciones de fabricación realizadas por la empresa para evitar contaminación cruzada ó confusiones.
- 5.** Iluminación, agua potable, servicios sanitarios para el personal y áreas auxiliares.

6. Disposición de aguas residuales y desechos.
7. Saneamiento del edificio, uso de rodenticidas, fungicidas, insecticidas, limpieza y agentes sanitizantes.
8. Sistema de control para la implementación de cambios en las instalaciones.

➤ **Equipo:**

9. Diseño, tamaño y ubicación de equipo.
10. Calificación de instalación y operacional de equipos. Calibración y mantenimiento de equipos, incluyendo calificación/validación y seguridad de computadoras.
11. Calificación, calibración y mantenimiento de equipos de almacenamiento, tales como refrigeradores y congeladores para asegurar que los estándares, las materias primas, reactivos, etc. se almacenan a la temperatura adecuada.
12. Procedimientos de limpieza y validación de limpieza.
13. Las superficies de equipo no deben ser reactivas, aditivas, o absorbentes.  
Controles y uso apropiado de las sustancias utilizadas para la operación del equipo, (lubricantes, refrigerantes, etc.).
14. Prácticas generales de identificación de equipo.
15. Sistema de control para la implementación de cambios en el equipo.
16. Manejo e investigación documentada sobre cualquier discrepancia.

A partir de los grupos definidos, se construyeron las tablas en donde se agruparon los requisitos de la NOM-059-SSA1-2013.

Con las tablas desarrolladas y considerando cubrir los puntos más relevantes de cumplimiento durante la autoinspección, se formularon las preguntas correspondientes a cada grupo de requisitos para así proponer las listas de verificación de cada uno de los sistemas.

Es importante señalar que las listas de verificación definidas se utilizan como una herramienta durante el proceso de auditoría, ya que las listas sirven como una guía o base para ir documentando los hallazgos encontrados durante el proceso de autoinspección.

Durante el proceso de auditoría se revisa el grado de cumplimiento a los requisitos de buenas prácticas de fabricación verificando que la empresa cuenta con los procedimientos escritos y aprobados así como la documentación resultante de los mismos.

Por otra parte, debemos enfatizar que además de revisar la documentación correspondiente al cumplimiento de cada requisito también se debe verificar mediante la observación el apego de la empresa a dichos procedimientos.

Otro aspecto muy importante a tener en cuenta es que el grado de profundidad de la inspección puede variar dependiendo de los resultados obtenidos durante el desarrollo de la auditoría ó autoinspección.

**TABLA 3. Requisitos de la NOM-059-SSA1-2013 Sistema de Instalaciones y Equipo**

<b>INSTALACIONES</b>
<b>1. Limpieza y mantenimiento.</b>
<p>5.12.3 Debe existir documentación escrita para las siguientes actividades o procesos, esta lista no es limitativa y pueden existir más documentos relacionados:</p> <p>5.12.3.1 Limpieza y sanitización de áreas, equipos y sistemas críticos.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>8.2.1.3 Todas las instalaciones y edificios deben ser sujetos a instrucciones escritas para su limpieza y cuando aplique su sanitización.</p> <p>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.</p>
<b>2. Sistemas auxiliares: Sistema general de manejo de aire, agua y vapor limpio.</b>
<p>5.6.3.9.1.5 Descripción del HVAC.</p> <p>5.6.3.9.1.6 Descripción y planos del sistema de agua y calidad de agua producida.</p> <p>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.</p> <p>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%.</p> <p>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.</p> <p>5.6.3.9.1.7 Descripción de otros sistemas críticos que tenga la empresa como: vapor limpio, aire comprimido, nitrógeno.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>9.8 Calificación del sistema HVAC.</p> <p>9.8.1 El sistema HVAC debe calificarse tomando en consideración al menos los siguientes</p>

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.

### **3. Diseño de instalaciones y sistemas de manejo de aire para la prevención de la contaminación cruzada (e.g. penicilínicos, beta-lactámicos, esteroides, hormonas, citotóxicos, etc.)**

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.

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

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.

8.2.1.5 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.

8.2.2.1 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.

8.2.2.5 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.

8.2.2.10 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.

#### **4. Diseño de áreas específicas para las operaciones de fabricación realizadas por la empresa para evitar contaminación cruzada ó confusiones.**

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.

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

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.

8.2.2.12 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.

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.

8.2.2.18 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.

8.2.2.20 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.

8.2.2.28 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.

8.2.3.1 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.

8.2.5.5 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.

## **5. Iluminación, agua potable, servicios sanitarios para el personal y áreas auxiliares.**

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.

8.2.1.4 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.

8.2.5 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.

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

## **6. Disposición de aguas residuales y desechos.**

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.

8.2.2.17 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.

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.

## **7. Saneamiento del edificio, uso de rodenticidas, fungicidas, insecticidas, limpieza y agentes sanitizantes.**

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

<p>polvo, insectos, plagas y facilitar su mantenimiento, a fin de minimizar el riesgo de contaminación.</p> <p>8.2.1.3 Todas las instalaciones y edificios deben ser sujetos a instrucciones escritas para su limpieza y cuando aplique su sanitización.</p>
<p><b>8. Sistema de control para la implementación de cambios en las instalaciones.</b></p>
<p>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.</p> <p>6.8.2 Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.</p>
<p><b>EQUIPO</b></p>
<p><b>9. Diseño, tamaño y ubicación de equipo.</b></p>
<p>5.6.3.9.2 Equipos.</p> <p>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.</p> <p>5.6.3.9.2.3 Descripción de los sistemas computacionales involucrados en la fabricación y el control de calidad.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>8.3.3 Los sistemas de control deben estar en lugares accesibles y acordes con la clase de área en la cual serán operados.</p>
<p><b>10. Calificación de instalación y operacional de equipos. Calibración y mantenimiento de equipos, incluyendo calificación/validación y seguridad de computadoras.</b></p>
<p>5.12.3.2 Operación y mantenimiento de equipos e instrumentos.</p> <p>5.12.3.3 Calificación de equipos y sistemas y validación de procesos.</p> <p>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.</p> <p>9.5.1 Reportes de calificación y validación.</p> <p>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.</p> <p>9.6 Calificación. La calificación se debe efectuar mediante las siguientes cuatro etapas</p>

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.
- 9.13 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.

**11. Calificación, calibración y mantenimiento de equipos de almacenamiento, tales como refrigeradores y congeladores para asegurar que los estándares, las materias primas, reactivos, etc. se almacenan a la temperatura adecuada.**

- 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.

<p><b>12. Procedimientos de limpieza y validación de limpieza.</b></p>
<p>5.6.3.9.2.2 Descripción de los métodos de sanitización y limpieza para aquellas superficies que están en contacto con el producto.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>9.10 Validación de limpieza.</p> <p>9.10.1 Se debe realizar la validación de limpieza con el objetivo de demostrar la efectividad de los procedimientos de limpieza.</p> <p>9.10.2 Los métodos de limpieza deben ser acordes a la naturaleza de los productos.</p> <p>9.10.2.1 Cuando el método de limpieza incluya procesos de sanitización, esterilización y/o descontaminación, éstos deberán ser validados.</p> <p>9.10.3 Se deben utilizar métodos analíticos validados considerando la técnica de muestreo, para detectar contaminantes o trazas.</p> <p>9.10.4 Se deben validar los procedimientos de limpieza de las superficies que estén en contacto con el producto.</p> <p>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.</p>
<p><b>13. Las superficies de equipo no deben ser reactivos, aditivas, o absorbentes. Controles y uso apropiado de las sustancias utilizadas para la operación equipo, (lubricantes, refrigerantes, etc.)</b></p>
<p>5.6.3.9.2.2 Descripción de los métodos de sanitización y limpieza para aquellas superficies que están en contacto con el producto.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p><b>14. Prácticas de identificación de equipo.</b></p>
<p>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.</p> <p>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.</p> <p>8.2.2.15 Las tuberías por las que se transfieran materias primas, productos intermedios o a</p>

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.

**15. Sistema de control para la implementación de cambios en el equipo.**

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.

**16. Manejo e investigación documentada sobre cualquier discrepancia inesperada.**

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.

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.

6.6.2 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.

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

<b>LISTA DE VERIFICACIÓN DE AUTOINSPECCIÓN</b>			
<b>Sistema auditado:</b> INSTALACIONES Y EQUIPO	<b>Código:</b>	<b>Fecha:</b>	
<b>Grupo Auditor:</b> <b>Líder auditor:</b>	<b>Audidores:</b>		
<b>Criterio de auditoría:</b> NOM-059-SSA1-2013 Las Buenas Prácticas de Manufactura			
<b>REQUISITO</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	<b>Evidencia/Comentario</b>
<b>INSTALACIONES</b>			
<b>1 Limpieza y mantenimiento de instalaciones:</b> (5.12.3), (5.12.3.1), (8.2.1.1), (8.2.1.2), (8.2.1.3), (8.2.2.6).			
<b>1.1</b> ¿Existen instrucciones para realizar la limpieza de las instalaciones? a) Procedimientos escritos b) Programa c) Registros			
<b>1.2</b> ¿Existen programas para realizar el mantenimiento de las instalaciones?			
<b>1.3</b> ¿Existen instrucciones por escrito para que las actividades de reparación y mantenimiento en las instalaciones y edificios se realicen sin que riesgo a la calidad del producto?			
<b>1.4</b> ¿Para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza las áreas de producción tienen acabado sanitario?			
<b>1.5</b> ¿Los servicios como lámparas, tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, están diseñados instaladas para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza?			
<b>2 Sistemas auxiliares: Sistema general de manejo de aire, agua y vapor limpio:</b> (5.6.3.9.1.5), (8.2.2.7), (8.2.2.8), (8.2.2.11), ( 5.6.3.9.1.7), (8.2.2.12), (8.3.10), (9.8), (9.8.1), (9.9).			
<b>2.1</b> ¿Las áreas de fabricación tienen condiciones adecuadas para la fabricación tanto de humedad, temperatura y aire?			

<p>a) ¿Existen procedimientos escritos y registros de estos parámetros críticos?</p>			
<p><b>2.2</b> ¿Las instalaciones cuentan con los servicios requeridos para la fabricación?</p> <p>a) HVAC b) Aire comprimido c) Vapor puro d) Agua para uso farmacéutico.</p>			
<p><b>2.3</b> ¿El sistema HVAC permite cumplir la clasificación de áreas ?</p> <p>a) Clase ISO 5, 6 y 7 con filtros terminales HEPA de 99.97% de 0.3 µm. b) Clase ISO 8 con filtros de eficiencia de 95% c) Clase ISO 9 con filtros de eficiencia de 85%.</p>			
<p><b>2.4</b> ¿El HVAC es adecuado para las áreas donde se procesan organismos patógenos viables?</p> <p>a) No hay recirculación de aire en los sistemas HVAC de áreas. b) No hay liberación al medio ambiente.</p>			
<p><b>2.5</b> ¿Existen procedimientos y registros?</p> <p>a) Mantenimiento del sistema HVAC b) Calibración. c) Validación. d) Manejo de desviaciones. e) Manejo de controles de cambio.</p>			
<p><b>2.6</b> ¿Los procedimientos y registros de la calificación del sistema de HVAC considera al menos los siguientes parámetros?</p> <p>a) Temperatura y HR de las áreas que alimenta. b) Volumen de inyección y extracción de aire. c) Diferenciales de presión entre las áreas. d) Número de cambios de aire. e) Conteo de partículas flujos de aire f) Niveles de limpieza, velocidad de flujo. g) Pruebas de integridad de los filtros HEPA.</p>			
<p><b>2.7</b> ¿Existen planos actualizados del sistema de agua para uso farmacéutico?</p>			
<p><b>2.8</b> ¿Existen registros de la calificación del sistema de agua para uso farmacéutico conforme a FEUM, que</p>			

<p>garantice la calidad de agua?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Diagramas con todos los puntos de muestreo.</li> <li>b) Capacidad para la demanda diaria.</li> <li>c) Velocidad de recirculación y temperatura adecuada.</li> <li>d) Sistema de alarma.</li> <li>e) Manejo de desviaciones.</li> <li>f) Manejo de controles de cambio.</li> </ul>			
<p><b>2.9</b> ¿Existen procedimientos, programa y registros del monitoreo del sistema de agua?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Mantenimiento</li> <li>b) Calibración</li> <li>c) Limpieza</li> <li>d) Sanitización</li> </ul>			
<p><b>2.10</b> ¿Para el monitoreo de la calidad de agua producida existen al menos?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Programa de muestreo y análisis de agua.</li> <li>b) Límites para pruebas microbiológicas, químicas y endotoxina.</li> <li>c) Evaluación de tendencia de resultados.</li> <li>d) Manejo de límites de alerta y de acción.</li> <li>e) Manejo de resultados fuera de especificación.</li> </ul>			
<p><b>2.11</b> ¿Existen procedimientos y registros del monitoreo del sistema de vapor limpio?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Mantenimiento</li> <li>b) Calibración</li> <li>c) Limpieza</li> <li>d) Sanitización</li> <li>e) Manejo de desviaciones.</li> <li>f) Manejo de controles de cambio.</li> </ul>			
<p><b>3 Diseño de instalaciones y sistemas de manejo de aire para la prevención de la contaminación cruzada (e.g. penicilínicos, beta-lactámicos, esteroides, hormonas, citotóxicos, etc.):</b>  (5.6.3.9.1.1), (5.6.3.9.1.2), (5.6.3.9.1.3), ( 5.6.3.9.1.4), (5.6.3.9.1.6), (5.6.3.9.1.7) (8.1.4), (8.2.1.5), (8.2.2.1), (8.2.2.2),(8.2.2.5), (8.2.2.10).</p>			
<p><b>3.1</b> ¿Las áreas tienen la capacidad, orden, organización, separación física y control de acceso de acuerdo a los tipos de productos y a las operaciones de fabricación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Recepción y almacenamiento de insumos para producción.</li> </ul>			

<p>b) Muestreo, inspección y análisis de insumos.  c) Pesado de materias primas ó surtido de insumos para las ordenes de producción y /ó acondicionamiento.  d) Área específica para órdenes surtidas.  e) Áreas de producción y acondicionamiento.  f) Almacenamiento y distribución de producto terminado.</p>			
<p><b>3.1</b> ¿El diseño y tamaño de la planta corresponde al tipo y capacidad de fabricación?  a) Planos arquitectónicos actualizados?</p>			
<p><b>3.2</b> ¿Se tienen planos de flujo materiales, personal, productos, residuos y desechos?  a) Los flujos son adecuados para evitar contaminación?</p>			
<p><b>3.3</b> ¿Hay controles para evitar recirculación de aire en los sistemas HVAC de áreas donde se procesan organismos patógenos viables y para evitar su liberación al medio ambiente?</p>			
<p><b>3.4</b> ¿Son independientes y autocontenidas las áreas de muestreo, pesadas, producción, envasado primario (y sus sistemas de aire) de 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.</p>			
<p><b>3.5</b> ¿Son independientes las áreas y su sistema de aire donde se encuentren expuestos productos citotóxicos, inmunosupresores, biotecnológicos, y a otros productos considerados de alto riesgo y que tengan alta actividad farmacológica o alta toxicidad?</p>			
<p><b>3.6</b> ¿Son contenidas las áreas donde se manejen productos que contengan agentes patógenos, de alta toxicidad, virus o bacterias vivas, de acuerdo al nivel de bioseguridad?</p>			

<b>4 Diseño de áreas específicas para las operaciones de fabricación realizadas por la empresa para evitar contaminación cruzada ó confusiones:</b> (8.1.1), (8.1.2), (8.1.5), (8.2.2.4), (8.2.2.5), (8.2.2.12), (8.2.2.13), (8.2.2.14), (8.2.2.15), (8.2.2.16), (8.2.2.18), (8.2.2.20), (8.2.2.2), (8.2.2.22), (8.2.2.23), (8.2.2.24),(8.2.2.25), (8.2.2.28), (8.2.3.1), (8.2.3.2), (8.2.3.3).			
<b>4.1</b>	¿Cuál es la clasificación de áreas de fabricación?		
<b>4.2</b>	¿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?		
<b>4.3</b>	¿El diseño y ubicación de las áreas de fabricación permite minimizar el riesgo de contaminación cruzada? a) Flujo adecuado de personal, insumos, producto en proceso, producto terminado y desechos conforme el proceso de fabricación.		
<b>5 Iluminación, agua potable, servicios sanitarios para el personal y áreas auxiliares:</b> (8.1.3), (8.1.3.1), (8.2.1.4), (8.2.1.5), (8.2.5), (8.2.5.1), (8.2.5.2), (8.2.5.3), (8.2.5.4), (8.2.2.26).			
<b>5.1</b>	¿Las áreas para el acceso de personal y para su cambio de ropa es de acuerdo a la clasificación de áreas?		
<b>5.2</b>	¿Las áreas auxiliares están separadas de las áreas de fabricación? a) Servicios sanitarios b) Servicio médico, comedor c) Ropería, vestidores, duchas d) Mantenimiento		
<b>6 Disposición de aguas residuales y desechos:</b> (8.2.5.7), (8.2.5.8), (8.2.2.17), (16.1), (16.2).			
<b>6.1</b>	¿Existen procedimientos y registros para el manejo y disposición final de los residuos generados de los procesos de fabricación y análisis de los productos conforme la regulación ecológica y sanitaria correspondiente?		
<b>7 Saneamiento del edificio, uso de rodenticidas, fungicidas, insecticidas, limpieza y agentes sanitizantes:</b>			

(8.2.1.1), (8.2.1.3).		
7.1	¿Existen controles eficientes para prevenir entrada de roedores, insectos y otros animales indeseables a las instalaciones donde se realizan los procesos de fabricación de productos? a) ¿Existen programas y los registros correspondientes?	
7.2	¿Existen instrucciones y métodos autorizados para la sanitización de las instalaciones? a) Está validado el proceso de sanitización?	
<b>8 Sistema de control para la implementación de cambios en las instalaciones:</b> (6.8.1), (6.8.2), (6.8.3), (6.8.4)		
8.1	¿Existe un sistema documentado de control de cambios que considere la evaluación y el impacto de los cambios propuestos en las instalaciones antes de su implementación?	
<b>EQUIPO</b>		
<b>9 Diseño, tamaño y ubicación del equipo:</b> (5.6.3.9.2.1), (5.6.3.9.2.3), (8.3.1), (8.3.2), (8.3.3).		
9.1	¿Existe un listado de los principales equipos e instrumentos involucrados en la fabricación y el laboratorio de control?	
9.2	¿Existe un listado de los principales sistemas computacionales involucrados en la fabricación y el control de calidad?	
9.3	¿La ubicación de los principales equipos que se utilizan en la fabricación permite evitar confusiones o contaminación?	
9.4	¿Los equipos utilizados en la fabricación están ubicados en espacios adecuados que no afectan su operación?	
9.5	¿Existen procedimientos y registros? a) Mantenimiento b) Limpieza c) Calificación	

<p><b>10 Calificación de instalación y operacional de equipos. Calibración y mantenimiento de equipos, incluyendo calificación/validación y seguridad de computadoras.</b>  (5.12.3.2), (5.12.3.3), (9.5.1), (9.6), (9.6.1), (9.6.2), (9.6.3), (9.6.4), (9.6.5.1), (9.13), (9.13.1), (9.13.2), (9.13.3), (9.13.4), (9.13.4.1), (9.13.4.2), (9.13.4.2.1), (9.13.4.2.2), (9.13.4.2.3), (9.14), (9.14.1).</p>			
<p><b>10.1</b> ¿Existen procedimientos autorizados para el manejo de equipo e instrumentos utilizados en la fabricación y control de los productos?  a) ¿Los procedimientos están disponibles al personal operativo del área?</p>			
<p><b>10.2</b> ¿Existen procedimientos autorizados para el mantenimiento de equipo e instrumentos utilizados en la fabricación y control de los productos?  a) ¿Hay programas y registros?</p>			
<p><b>10.3</b> ¿Existen protocolos y reportes para la calificación de equipo?  a) Calificación de diseño basada en los requerimientos de usuario.  b) Calificación de instalación con base en los requisitos del fabricante.  c) Calificación de operación basada en las condiciones e intervalos de operación establecidas por el fabricante y usuario.  d) 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.</p>			
<p><b>10.4</b> ¿Están calibrados los instrumentos críticos de medición involucrados en la calificación de equipos?</p>			
<p><b>10.5</b> ¿Existe evidencia documentada de la validación de sistemas computacionales que impactan en la calidad del producto?</p>			

<p><b>10.6</b> La validación de sistemas computacionales incluye :</p> <p>a) Sistema de protección, integridad y respaldo de la información.</p> <p>b) El acceso controlado.</p> <p>c) Los registros electrónicos generados y/o firmas electrónicas.</p>			
<p><b>10.7</b> ¿Las firmas electrónicas son únicas para cada persona e intransferibles?</p> <p>a) Fecha a partir de la cual las firmas electrónicas son vigentes.</p> <p>b) Las firmas electrónicas tienen un código de identificación y una contraseña.</p>			
<p><b>11 Calificación, calibración y mantenimiento de equipos de almacenamiento, tales como refrigeradores y congeladores para asegurar que los estándares, las materias primas, reactivos, etc. se almacenan a la temperatura adecuada:</b> (8.2.3.3), (8.2.3.3.1).</p>			
<p><b>11.1</b> ¿Existen programas para el mantenimiento, calibración y calificación de equipos necesarios para mantener los productos que requieran cadena en frío?</p>			
<p><b>12 Procedimientos de limpieza y validación de limpieza:</b> (5.6.3.9.2.2), (8.3.4), (8.3.9), (9.10), (9.10.1), (9.10.2), (9.10.2.1), (9.10.3), (9.10.4), (10.3.5).</p>			
<p><b>12.1</b> ¿Existen procedimientos escritos para la limpieza de los equipos de fabricación, accesorios, utensilios y las tuberías?</p> <p>a) ¿Los procedimientos se aplican correctamente?</p>			
<p><b>12.2</b> ¿El procedimiento de limpieza asegura que el equipo se limpia minuciosamente y sistemáticamente?</p>			
<p><b>12.3</b> ¿Los equipos son limpiados inmediatamente después de su uso?</p>			
<p><b>12.4</b> ¿Las instrucciones de limpieza si es necesario incluyen procedimiento de desmontaje y drenaje, para garantizar que ninguna solución de limpieza o enjuague queda en el equipo?</p>			

<p><b>12.5</b> ¿Hay procedimientos escritos que describan los métodos de sanitización y limpieza utilizados para aquellas superficies que están en contacto con el producto?</p>			
<p><b>12.6</b> ¿ Para demostrar la efectividad de los procedimientos de limpieza, se realiza validación de limpieza?</p> <p>a) ¿Se utiliza métodos analíticos validados considerando la técnica de muestreo, para detectar contaminantes o trazas?</p> <p>b) ¿Se validan los procedimientos de limpieza de las superficies que están en contacto con el producto?</p> <p>c) ¿Se validan los procesos de sanitización, esterilización y/o descontaminación?</p>			
<p><b>13 Las superficies de equipo no deben ser reactivos, aditivas, o absorbentes</b>  <b>Controles y uso apropiado de las sustancias utilizadas para la operación equipo, (lubricantes, refrigerantes, etc.):</b>  (5.6.3.9.2.2), (8.3.5), (8.3.6), (8.3.11).</p>			
<p><b>13.1</b> ¿Existen instrucciones para el manejo de los lubricantes, refrigerantes u otras sustancias requeridas para la operación de los equipos de fabricación?</p>			
<p><b>13.2</b> ¿Hay controles adecuados para evitar que las sustancias requeridas para la operación de los equipos no tenga contacto directo con el producto o con envases primarios?</p>			
<p><b>13.3</b> ¿Existen controles para asegurar que los materiales de construcción de los equipos de fabricación y los accesorios que estén en contacto directo con el producto, son inertes y no son absorbentes o adsorbentes?</p>			
<p><b>13.4</b> ¿Los filtros empleados en la producción o envasado primario de productos deben ser de materiales que no liberen fibras u otros cuerpos extraños.</p>			
<p><b>14 Prácticas de identificación de equipo:</b>  (8.3.8), (8.2.2.14), (8.2.2.15) , (8.2.2.16)</p>			

<p><b>14.1</b> ¿El equipo de fabricación es identificado adecuadamente?</p> <p>a) En mantenimiento b) Limpio c) En uso</p>			
<p><b>14.2</b> ¿Todos los equipos tienen un número de identificación que corresponden con una entrada ó inscripción en un registro de equipos?</p>			
<p><b>14.3</b> ¿Las tuberías que conducen flúidos son identificados conforme NOM-026-STPS-2008?</p>			
<p><b>14.4</b> ¿Las tomas de los sistemas críticos en las áreas de producción son identificadas adecuadamente?</p>			
<p><b>15 Sistema de control para la implementación de cambios en los equipos:</b> (6.8.1), (6.8.2), (6.8.3), (6.8.4).</p>			
<p><b>15.1</b> ¿Existe un sistema documentado de control de cambios que considere la evaluación y el impacto de los cambios propuestos en los equipos antes de su implementación?</p>			
<p><b>16 Manejo e investigación documentada sobre cualquier discrepancia inesperada:</b> (6.3.5), (6.6.2), (6.8.2), (9.5.1).</p>			
<p><b>16.1</b> ¿Existe un sistema documentado para la detección y manejo de las desviaciones presentadas en el manejo, calibración, mantenimiento y calificación de equipo e instrumentos utilizados en la fabricación?</p> <p>a) Investigación de causa raíz b) Acciones correctivas y preventivas c) Seguimiento de CAPAS</p>			

**Elaboró:**

**Revisó:**

**Autorizó:**

---

Nombre /Fecha

---

Nombre /Fecha

---

Nombre /Fecha

**TABLA 4. Requisitos de la NOM-059-SSA1-2013 Sistema de Materiales**

<p><b>1. Formación y calificación de personal.</b></p> <p><b>7.1.10</b> El personal debe conocer y comprender claramente sus responsabilidades y funciones, así como los principios de las BPF vigentes que le apliquen.</p> <p><b>7.1.11</b> 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.</p> <p><b>7.1.12</b> 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.</p> <p><b>7.1.13</b> 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.</p> <p><b>7.1.14</b> 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.</p> <p><b>7.1.15</b> 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.</p>
<p><b>2. Identificación de componentes, envases, cierres.</b></p>
<p><b>5.6.3.11.3</b> Manejo de materiales y almacenamiento.</p> <p><b>5.6.3.11.3.1</b> Directrices para el manejo de materias primas, materiales de empaque, producto a granel, producto terminado incluyendo muestreo, cuarentena, liberación y almacenamiento.</p> <p><b>5.6.3.11.3.2</b> Directrices para el manejo de materiales y productos rechazados.</p> <p><b>10.1.2</b> Recepción.</p> <p><b>10.1.2.1</b> 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.</p> <p><b>10.1.2.2</b> Los insumos deben ser identificados para su almacenamiento indicando al menos la siguiente información:</p> <p><b>10.1.2.2.1</b> El nombre y la denominación internacional, cuando aplique.</p> <p><b>10.1.2.2.2</b> El número de lote interno.</p> <p><b>10.1.2.2.3</b> Cantidad y número de contenedores.</p> <p><b>10.1.2.2.4</b> El estatus.</p> <p><b>10.1.2.2.5</b> La fecha de caducidad o de re análisis.</p> <p><b>10.1.1.5</b> Los insumos deben ser identificados con un número de lote interno de acuerdo a cada embarque recibido.</p>

### **3. Inventario de los componentes, envases, cierres.**

**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 re análisis o disposición final.

**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

**10.1.1.7** 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.

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

### **4. Condiciones de almacenamiento.**

**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

**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.

**10.1.1.3** 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.

**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. Almacenamiento en cuarentena hasta que es analizado, examinado y liberado.**

**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.

**10.1.1.5.1** 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.

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

## **6. Muestras representativas recopiladas, probadas o examinadas usando medios apropiados.**

**10.1.3** Muestreo.

**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.

**10.1.1.1** 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.

## **7. Identificación visual en cada lote de envases y cierres.**

**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.

<b>8. El sistema contenedor cierre no debe ser aditivo, reactivo ó absorbivo al producto</b>
<b>10.4.14</b> Se deben realizar pruebas de integridad al producto en su sistema contenedor-cierre.
<b>9. Validación de proveedores.</b>
<b>5.6.3.5.2</b> 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. <b>6.3.4</b> 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.
<b>10. Rechazo de cualquier componente, contenedor, cierre que no cumpla los requisitos de aceptación y cuarentena de materiales rechazados.</b>
<b>5.6.3.11.3.2</b> Directrices para el manejo de materiales y productos rechazados. <b>6.5.10</b> 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. <b>8.2.3.5</b> 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.
<b>11. Apropiaada reevaluación/reexamen de componentes, envases, cierres.</b>
<b>10.1.1.9</b> Los insumos cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en cuarentena, para su re análisis o disposición final.. <b>10.1.4.2.1</b> Se debe verificar que los insumos surtidos han sido previamente aprobados por la Unidad de Calidad y tener la fecha de caducidad o re análisis vigente.
<b>12. Sistema de control para implementar cambios en las operaciones de manejo de materiales.</b>
<b>6.8.1</b> 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. <b>6.8.2</b> Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades. <b>6.8.3</b> 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. <b>6.8.4</b> Deberán dar seguimiento a la implementación de los cambios aprobados y asegurar su cierre de acuerdo a lo previamente establecido.

<p><b>13. Calificación/validación y seguridad de procesos computarizado o automatizados.</b></p> <p><b>10.1.1.8</b> 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.</p> <p><b>10.9.5</b> 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.</p> <p><b>10.9.5.1</b> En caso de una discrepancia, ésta se maneja como una desviación o no conformidad.</p>
<p><b>14. Registros de distribución de producto terminado por lote.</b></p> <p><b>10.9.2</b> El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras caducidades primeras salidas.</p> <p><b>10.9.3</b> Debe garantizarse la identificación e integridad de los productos.</p> <p><b>10.9.4</b> 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:</p> <p><b>10.9.4.1</b> Se debe contar con los registros de distribución que contengan la siguiente información para cada lote de producto distribuido:</p> <p><b>10.9.4.2</b> Nombre del producto, presentación y número de lote.</p> <p><b>10.9.4.3</b> Cantidad total del lote por presentación.</p> <p><b>10.9.4.4</b> Identificación del cliente primario.</p> <p><b>10.9.4.5</b> Cantidad enviada por cliente primario.</p> <p><b>10.9.4.6</b> Fecha de envío y recibo.</p>
<p><b>15. Investigación documentada de cualquier discrepancia inesperada.</b></p> <p><b>6.6</b> CAPA.</p> <p><b>6.6.1</b> 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.</p> <p><b>6.6.2</b> 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.</p> <p><b>10.9.5</b> 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.</p> <p><b>10.9.5.1</b> En caso de una discrepancia, ésta se maneja como una desviación o no conformidad</p>

LISTA DE VERIFICACIÓN DE AUTOINSPECCIÓN			
<b>Sistema auditado:</b> MATERIALES	<b>Código:</b>	<b>Fecha:</b>	
<b>Grupo Auditor:</b> <b>Líder auditor:</b>	<b>Auditores:</b>		
<b>Criterio de auditoría:</b> NOM-059-SSA1-2013 Las Buenas Prácticas de Manufactura			
REQUISITO	Si	No	Evidencia/Comentario
<b>1. Formación y calificación de personal:</b> (7.1.10), (7.1.11), (7.1.12), (7.1.13), (7.1.14), (7.1.15).			
<b>1.1</b> ¿Existen procedimientos que describan la capacitación continua en aspectos de BPF para el personal? d) Programa. e) Registros.			
<b>1.2</b> ¿Hay evidencia que el personal que ejerza cargos de responsabilidad tiene la formación y conocimiento técnico-científico? a) ¿Tiene experiencia práctica en la fabricación, control y aseguramiento de la calidad de los medicamentos?			
<b>1.3</b> ¿Existe un sistema de detección de necesidades de capacitación y la inducción de puesto de personal de nuevo ingreso y de personal que es promovido a otro puesto?			
<b>1.4</b> ¿Los registros de capacitación indican el tema de capacitación y evaluación, fecha, empleado que recibe la capacitación, el instructor?			
<b>1.5</b> ¿Los instructores en BPF son personas calificadas y con la experiencia adecuada? a) ¿Hay evidencia como diplomas, acreditación, certificación?			
<b>1.6</b> ¿Existen descripciones de funciones y responsabilidades para todo el personal que interviene en la fabricación de productos?			

<p><b>1.7</b> ¿Los empleados eventuales tienen la misma inducción y capacitación en aspectos de BPF?</p>			
<p><b>1.8</b> ¿Existen procedimientos que describan la capacitación continua en aspectos de Seguridad e Higiene para el personal?  a) Programa.  b) Registros.</p>			
<p><b>2 Identificación de componentes, envases, cierres:</b>  (5.6.3.11.3), (5.6.3.11.3.1), (5.6.3.11.3.2), (10.1.2), (10.1.2.1), (10.1.2.2), (10.1.2.2.1), (10.1.2.2.2), (10.1.2.2.3), (10.1.2.2.4), (10.1.2.2.5), (10.1.1.5).</p>			
<p><b>2.1</b> ¿Cada entrada de los insumos recibidos se identifican al menos con el nombre, cantidad y número de lote interno?  a) ¿Existen procedimientos escritos y registros correspondientes?</p>			
<p><b>2.2</b> ¿Los insumos son identificados con un número de lote interno de acuerdo a cada embarque recibido?</p>			
<p><b>2.3</b> ¿Existen procedimientos escritos para identificar los insumos con la fecha de caducidad o de re análisis y de acuerdo al estatus en que se encuentran?  a) Cuarentena.  b) Aprobado.  c) Rechazado</p>			
<p><b>2.4</b> Las especificaciones de materias primas, materiales de envase y empaque incluyen  a) Descripción: Nombre, código interno, referencia (FEUM).  b) Fabricante aprobado.  c) Proveedor aprobado.  d) Instrucciones de muestreo.  e) Pruebas a realizar.  f) Límites de aceptación de las determinaciones cuali-cuantitativas.  g) Condiciones de almacenamiento.  h) Período de re análisis  i) Precauciones para el manejo del material.</p>			
<p><b>2.5</b> ¿Las especificaciones de producto intermedio y granel indican el tiempo y las condiciones de almacenamiento?</p>			

<b>3 Inventario de los componentes, envases, cierres:</b> (10.1.1.8), (10.1.1.9), (10.1.4.1).			
<b>3.1</b> ¿Existen procedimientos para el control de inventario?			
<b>3.2</b> ¿En el control de inventario se considera la destrucción de materiales obsoletos ó caducados?			
<b>3.3</b> ¿La destrucción de materiales se documenta de tal forma que se identifica el material y la fecha en la cual fue destruido?			
<b>3.4</b> ¿Hay rotación de inventario para asegurar que los Primeras Caducidades–Primeras Salidas o Primeras Entradas–Primeras Salidas?			
<b>3.5</b> ¿Cómo se lleva el de control de inventario? a) Computarizado. b) Manual.			
<b>3.6</b> Si el sistema de control de inventario es computarizado ¿hay evidencia de la validación, cumple BPF?			
<b>4 Condiciones de almacenamiento:</b> (8.2.3), (8.2.3.1), (8.2.3.2), (8.2.3.3), (8.2.3.3.1), (8.2.3.4), (8.2.3.5), (8.2.3.6), (8.2.3.7), (10.1.1.1), (10.1.1.3), (10.1.1.4), (10.1.1.4.1), (5.6.3.11.3), (5.6.3.11.3.1).			
<b>4.1</b> ¿Las áreas de muestreo cumplen las condiciones del apéndice A?			
<b>4.2</b> ¿Existen áreas segregadas para insumos y productos: a) Recuperados. b) Productos rechazados.			
<b>4.3</b> ¿Existen áreas segregadas y de acceso controlado? a) Insumos y productos clasificados como estupefacientes y psicotrópicos b) Materiales impresos para acondicionamiento			
<b>4.4</b> ¿Las áreas de recepción, embarque y muestreo cumplen las condiciones de limpieza? a) Temperatura y humedad requerida por tipo de insumo y producto.			

b) Se lleva a cabo el monitoreo, control y verificación de la temperatura y humedad.			
<b>4.5</b> ¿Se cuenta con la infraestructura y equipo necesarios para almacenar insumos y/o productos que requieren de cadena de frío y se lleva a cabo el control, monitoreo continuo y verificación de las condiciones de temperatura?			
<b>5 Almacenamiento en cuarentena hasta que es analizado, examinado y liberado:</b> (10.1.3.1), (10.1.1.5.1), (10.1.1.5.2), (10.1.1.6), (10.1.1.9).			
<b>5.1</b> ¿Los insumos permanecen en cuarentena hasta que son aprobados para su uso? a) ¿Hay procedimientos y registros?			
<b>5.2</b> ¿El área de cuarentena cumple los requerimientos de BPF?			
<b>5.3</b> ¿Se utilizan etiquetas apropiadas para control de insumos en cuarentena, son visibles y claramente marcadas?			
<b>5.4</b> ¿Los insumos cuya vigencia ha terminado se colocan en cuarentena hasta su re análisis y disposición final?			
<b>5.5</b> ¿Cuando se trata de una partida de un lote ya recibido, existen criterios definidos en un procedimiento para evaluar o analizar los insumos?			
<b>5.6</b> ¿Cuando en un embarque se reciben diferentes lotes, cada lote es considerado por separado para muestreo, análisis y liberación?			
<b>6 Muestras representativas recopiladas, probadas o examinadas usando medios apropiados:</b> (10.1.3), (10.1.3.2), (10.1.3.2.1), (10.1.3.3), (10.1.3.3.1), (10.1.3.3.2), (10.1.3.3.3), (10.1.3.3.4), (10.1.3.3.5).			
<b>6.1</b> ¿Hay procedimientos escritos para asegurar que los contenedores son limpiados antes de que el insumo sea muestreado?			

<p><b>6.2</b> ¿El número de muestras tomadas de un contenedor o lote está basado en un criterio estadístico de variabilidad del insumo, niveles de confianza, historial de calidad del proveedor?</p>			
<p><b>6.3</b> ¿El número de muestras tomadas de un contenedor o lote es suficiente para el análisis, la muestra de retención y en caso que se requiera un re análisis o verificación?</p>			
<p><b>6.4</b> ¿La técnica de muestreo está escrita y es seguida para cada tipo de muestra colectada?</p>			
<p><b>6.5</b> ¿Las muestras tomadas de diferentes niveles (estratificadas) son analizadas de manera independiente?</p>			
<p><b>6.6</b> ¿En la inspección inicial de cada contenedor o grupo de contenedores se revisa que estén íntegros, identificados con al menos nombre, cantidad y número de lote, sin signos de daño y/o contaminación?</p>			
<p><b>6.7</b> ¿Los contenedores muestreados son identificados con la fecha y la cantidad aproximada tomada?</p>			
<p><b>7 Identificación visual en cada lote de envases y cierres:</b> (10.1.2), (10.1.2.1).</p>			
<p><b>7.1</b> ¿En la recepción de cada lote de materiales para acondicionamiento se realiza la inspección visual del embarque?</p>			
<p><b>8 El sistema contenedor cierre no debe ser aditivo, reactivo ó absorbentes al producto:</b> (10.4.14).</p>			
<p><b>8.1</b> ¿Cómo se demuestra que el sistema contenedor cierre no es aditivo ó reactivo al producto?</p>			
<p><b>9 Validación de proveedores:</b> (5.6.3.5.2), (6.3.4).</p>			
<p><b>9.1</b> ¿Los proveedores de insumos son certificados o calificados de acuerdo a procedimientos escritos y los registros que muestran el cumplimiento de los criterios establecidos?</p>			

9.2 ¿Los proveedores son auditados de acuerdo a procedimientos escritos?			
<b>10 Rechazo de cualquier componente, contenedor, cierre que no cumpla los requisitos de aceptación y cuarentena de materiales rechazados:</b> (5.6.3.11.3.2), (6.5.10), (8.2.3.5).			
10.1 ¿Existen procedimientos y registros del manejo de materiales y productos rechazados? a) Que prevenga su uso. b) Son colocados en áreas segregadas en cuarentena.			
<b>11 Apropiaada reevaluación/reexamen de componentes, envases, cierres:</b> (10.1.1.9), (10.1.4.2.1).			
11.1 ¿Existen procedimientos para continuar utilizando insumos que han llegado a su fecha de re análisis donde se indique que debe ser nuevamente muestreado y analizado?			
<b>12 Sistema de control para implementar cambios en las operaciones de manejo de materiales:</b> (6.8.1), (6.8.2), (6.8.3), (6.8.4).			
12.1 ¿Los cambios relacionados a materiales son documentados en un sistema de control de cambios?			
<b>13 Calificación/validación y seguridad de procesos computarizado o automatizados:</b> (10.1.1.8), (10.9.5), (10.9.5.1).			
13.1 ¿Los sistemas computarizados para manejo de inventario son calificados? a) ¿Existe evidencia de la calificación			
<b>14 Registros de distribución de producto terminado por lote:</b> (10.9.2), (10.9.3), (10.9.4), (10.9.4.1), (10.9.4.2), (10.9.4.3), (10.9.4.4), (10.9.4.5), (10.9.4.6).			
14.1 ¿Existen controles para distribución de producto terminado a) Primeras entradas primeras salidas.			
14.2 ¿Existen registros de la distribución de cada lote de producto? a) Producto, lote, cantidad enviada por cliente.			

14.3 ¿Existen procedimientos adecuados para el retiro de producto del mercado?			
<b>15 Investigación documentada de cualquier discrepancia inesperada:</b> (6.6), (6.6.1), (6.6.2), (10.9.5), (10.9.5.1).			
15.1 ¿Existen procedimientos y registros de desviaciones relacionadas al manejo de insumos?			

**Elaboró:****Revisó:****Autorizó:**


---

Nombre /Fecha

---

Nombre /Fecha

---

Nombre /Fecha

**TABLA 5. Requisitos de la NOM-059-SSA1-2013: Sistema de Producción**

<p><b>1. Formación y calificación de personal.</b></p> <p><b>7.1.10</b> El personal debe conocer y comprender claramente sus responsabilidades y funciones, así como los principios de las BPF vigentes que le apliquen.</p> <p><b>7.1.11</b> 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.</p> <p><b>7.1.12</b> 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.</p> <p><b>7.1.13</b> 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.</p> <p><b>7.1.14</b> 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.</p> <p><b>7.1.15</b> 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.</p> <p><b>7.1.15.1</b> 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.</p> <p><b>10.2</b> Control de las Operaciones de Fabricación.</p> <p><b>10.2.1</b> 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.</p>
<p><b>2. Sistema de control para implementar cambios en los procesos.</b></p> <p><b>6.8</b> Control de cambios.</p> <p><b>6.8.1</b> 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.</p> <p><b>6.8.2</b> Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.</p> <p><b>6.8.3</b> 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.</p> <p><b>6.8.4</b> Deberán dar seguimiento a la implementación de los cambios aprobados y asegurar su cierre de acuerdo a lo previamente establecido.</p>

### **3. Procedimientos y prácticas adecuadas del surtido de los componentes de la fórmula del producto.**

#### **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 re-análisis 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.

**10.2.14** 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.

### **4. Identificación del equipo con el contenido y en su caso, la fase de fabricación o estado.**

**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.

### **5. Validación y verificación de limpieza/esterilización/despirogenización de envases y tapas.**

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

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

**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.

**5.12.3** 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.

**5.12.4** 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.

**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.

**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.

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.

**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.

## **6. Documentación y cálculo de los rendimientos reales y el porcentaje de rendimiento teórico.**

**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.

**5.10** 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.

**5.10.1.8** 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.

**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.

## **7. Documentación por lotes completos de producción.**

**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.

**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.

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

**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.

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

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

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

**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.

## **8. Tiempos límites establecidos para la terminación de las fases de producción.**

**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.

**9. Implementación y documentación de controles de proceso, pruebas y exámenes ( pH, adecuación de la mezcla, variación de peso, claridad)**

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

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

**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).

**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. Justificación y consistencia en las especificaciones de proceso y las especificaciones del producto final.**

**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.

**11. Prevención de microorganismos objetables en productos farmacéuticos no estériles.**

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

**10.3** 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.

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

**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.

**12. Apego a los procedimientos de pre-procesamiento (por ejemplo programación de equipo, despeje de líneas).**

**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.

**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.

**13. Registros de uso y limpieza de equipos.**

**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.

**5.12.4** 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.

**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.

**8.3.9** 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.

**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.

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

**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.

**14. Instrucciones maestras de producción y registros de control.**

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

**5.1.2.4** Orden maestra de producción.

**5.1.2.5** Orden maestra de acondicionado.

**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.

## **15. Validación del proceso, incluyendo la validación y la seguridad de procesos computarizados o automatizados.**

- 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

**9.12** 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.

## **16. Control de cambio, evaluación de la necesidad de revalidación.**

**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.

## **17. Investigación documentada sobre cualquier discrepancia inesperada.**

**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.

**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.

<b>LISTA DE VERIFICACIÓN DE AUTOINSPECCIÓN</b>			
<b>Sistema auditado:</b> PRODUCCIÓN	<b>Código:</b>	<b>Fecha:</b>	
<b>Grupo Auditor:</b> <b>Líder auditor:</b>	<b>Auditores:</b>		
<b>Criterio de auditoría:</b> NOM-059-SSA1-2013 Las Buenas Prácticas de Manufactura			
REQUISITO	Si	No	Evidencia/Comentario
<b>1 Formación y calificación de personal:</b> (7.1.10), (7.1.11), (7.1.12), (7.1.13), (7.1.14), (7.1.15), (7.1.15.1), (10.2), (10.2.1).			
<b>1.1</b> ¿Existen procedimientos que describan la capacitación continua en aspectos de BPF para el personal? f) Programa. g) Registros.			
<b>1.2</b> ¿Hay evidencia que el personal que ejerza cargos de responsabilidad tiene la formación y conocimiento técnico-científico? a) ¿Experiencia práctica en la fabricación, control y aseguramiento de la calidad de los medicamentos?			
<b>1.3</b> ¿Existe un sistema de detección de necesidades de capacitación y la inducción de puesto de personal de nuevo ingreso y de personal que es promovido a otro puesto?			
<b>1.4</b> ¿Los registros de capacitación indican el tema de capacitación y evaluación, fecha, empleado que recibe la capacitación, el instructor?			
<b>1.5</b> ¿Los instructores en BPF son personas calificadas y con la experiencia adecuada? b) ¿Hay evidencia como diplomas, acreditación, certificación?			
<b>1.6</b> ¿Existen descripciones de funciones y responsabilidades para todo el personal que interviene en la fabricación de productos?			

1.7 ¿Los empleados eventuales tienen la misma inducción y capacitación en aspectos de BPF?			
1.8 ¿Existen procedimientos que describan la capacitación continua en aspectos de Seguridad e Higiene para el personal? c) Programa. d) Registros.			
<b>2 Sistema de control para implementar cambios en los procesos:</b> (6.8), (6.8.1), (6.8.2), (6.8.3), (6.8.4).			
2.1 ¿Existe un sistema de control de cambios documentado que permita evaluar el 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?			
2.2 ¿Hay un comité técnico que revisa, evalúa y aprueba el cambio propuesto?			
2.3 ¿Existen procedimientos del control de cambios así como los registros correspondientes?			
<b>3 Procedimientos y prácticas adecuadas del surtido de los componentes de la fórmula del producto:</b> (10.1.4), (10.1.4.1), (10.1.4.2), (10.1.4.2.1), (10.1.4), (10.1.4.3), (10.1.4.5), (10.1.4.6), (10.2.14).			
3.1 ¿Existen procedimientos para la producción que aseguren la identidad, calidad, pureza y potencia de los productos?			
3.2 ¿La formulación del lote provee al menos el 100% de la cantidad rotulada de ingrediente activo?			
3.3 ¿Existen procedimientos y controles adecuados que garantizan que en la fabricación de productos solamente se utilizan insumos aprobados por control de calidad?			
3.4 ¿Existen procedimientos para el surtido de los insumos para la fabricación? a) ¿El surtido es verificado por una segunda persona?			

<p><b>3.5</b> ¿Si algún componente es removido de su contenedor original el nuevo envase es identificado adecuadamente?</p> <p>a) Nombre del componente.  b) Número de recibo o control.  c) Peso o medida.  d) Lote para el cual se despacho el componente Indicando nombre del producto, potencia y número de lote.</p>			
<p><b>3.6</b> ¿Los componentes surtidos para la fabricación están separados por lote de producto en el que serán utilizados?</p>			
<p><b>3.7</b> ¿Los ajustes de la cantidad a surtir, en función de la potencia de los fármacos, se calcula y aprueba por personal autorizado y es documentado en la orden de producción?</p>			
<p><b>4 Identificación del equipo con el contenido y en su caso, la fase de fabricación o estado:</b> (10.2.12).</p>			
<p><b>4.1</b> ¿Todos los envases para el mezclado ó composición y almacenamiento, líneas de procesamiento y equipo mayor usado durante la producción de un lote de producto están identificados en todo momento para indicar el contenido y su fase de procesamiento?</p>			
<p><b>4.2</b> ¿Los equipos utilizados en la fabricación están identificados con un número ó código distintivo que es registrado en el registro de producción del lote?</p>			
<p><b>5 Validación y verificación de limpieza/esterilización/despirogenización de envases y tapas:</b> (5.6.3.9.2.2), (5.8.3), (5.8.3.3), (5.12.3), (5.12.3.1), (5.12.4), (8.2.2.19), (9.10), (9.10.1), (9.10.2), (9.10.2.1), (9.10.3), (9.10.4), (9.10.6), (9.10.7), (10.4.2).</p>			
<p><b>5.1</b> ¿Existen procedimientos de limpieza y sanitización de equipos?</p> <p>a) Registros de limpieza.  b) Registros de sanitización.</p>			
<p><b>5.2</b> ¿El equipo es limpiado inmediatamente después de su uso?</p> <p>a) ¿El equipo es identificado como limpio y con la fecha de la limpieza?</p>			

<p><b>5.3</b> ¿Los procedimientos de limpieza tienen suficiente detalle como ensamble o desensamble de piezas del equipo para asegurar la limpieza?</p>			
<p><b>5.4</b> ¿Hay evidencia de la validación de limpieza de equipos o superficies que están en contacto con el producto?</p>			
<p><b>5.5</b> ¿La vigencia de la limpieza de equipos, accesorios y utensilios usados en la fabricación es basada en los resultados de la validación?</p>			
<p><b>5.6</b> ¿Están validados los procesos de sanitización, esterilización y/o descontaminación</p>			
<p><b>5.7</b> ¿Los métodos analíticos utilizados para la validación de limpieza están validados para detectar trazas?</p>			
<p><b>6 Documentación y cálculo de los rendimientos reales y el porcentaje de rendimiento teórico.</b> (5.8.2), (5.8.2.1), (5.8.2.2), (5.8.2.3), (5.8.2.4), (5.8.2.5), (5.8.2.6), (5.10), (5.10.) (5.10.1.1), (5.10.1.8) , (5.10.1.9), (10.2.19)</p>			
<p><b>6.1</b> ¿Se calculan y registran los rendimientos obtenidos en cada etapa del proceso de producción?</p>			
<p><b>6.2</b> ¿Existen límites establecidos para verificar los rendimientos de las distintas etapas de producción?</p>			
<p><b>6.3</b> ¿Cualquier desviación en los rendimientos indicados en la orden de producción son investigados antes de la liberación del lote?</p>			
<p><b>7 Documentación por lotes completos de producción:</b> (5.4.2), (5.10), (5.10.1), (5.10.1.1), (5.10.1.2), (5.10.1.3), (5.10.1.4), (5.10.1.5) (5.10.1.6), (5.10.1.7), (5.10.1.8), (5.10.1.9), (5.10.1.10), (7.2), (7.2.3), (7.3), (7.3.3), (8.2.5.6), (10.2.18).</p>			
<p><b>7.1</b> ¿El expediente de producción por cada lote de producto, cumple con las condiciones autorizadas en el Registro Sanitario?</p>			
<p><b>7.2</b> ¿Se tiene en resguardo el expediente de fabricación de cada lote fabricado? a) Área específica con condiciones de seguridad y almacenaje.</p>			

<p><b>7.3</b> ¿Cuál es el tiempo de resguardo del expediente de fabricación?</p> <p>a) Un año después de su fecha de caducidad.  b) Cinco años después de que el lote fue liberado.  c) Otro</p>			
<p><b>7.4</b> ¿Cuáles son los documentos que contiene el expediente de fabricación?</p> <p>a) Orden e instrucciones de producción.  b) Número de lote del producto.  c) Números de lotes y cantidades surtidas de todos los materiales incluidos en la fórmula.  d) Fechas y horas de inicio y término de las etapas más importantes de la producción.  e) Identificación de quién ejecutó la operación con la inicial del nombre y primer apellido,  f) Registros de la supervisión.  g) Registro de controles en proceso, resultados obtenidos, las personas que lo realizaron (inicial del nombre y primer apellido).  h) Los resultados de las pruebas y análisis realizados para el control del proceso.</p>			
<p><b>7.5</b> ¿Cada expediente de producción está firmado de por el Responsable Sanitario?</p>			
<p><b>8 Tiempos límites establecidos para la terminación de las fases de producción:</b> (10.2.20)</p>			
<p><b>8.1</b> ¿Existen procedimientos con los criterios para establecer las condiciones y periodo máximo de almacenamiento o de espera cuando el producto no continúe inmediatamente a la siguiente etapa?</p>			
<p><b>8.2</b> ¿Si los tiempos límites son excedidos la desviación se documenta y justifica?</p>			
<p><b>9 Implementación y documentación de controles de proceso, pruebas y exámenes (pH, adecuación de la mezcla, variación de peso, claridad):</b> (5.8.3), (5.8.3.7), (5.10.1.6), (5.10.1.7), (10.2.17), (10.2.18)</p>			
<p><b>9.1</b> ¿Durante la producción se realizan controles en proceso y son registrados y verificados contra los límites de aceptación?</p>			
<p><b>9.2</b> ¿El expediente de producción incluye los registros de los controles de proceso y se indica las personas que los realizaron?</p>			

<p><b>9.3</b> ¿El control de proceso incluye pero no se limitan a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Variación de peso.</li> <li>b) Mezcla adecuada para garantizar uniformidad</li> <li>c) Tiempo de desintegración.</li> <li>d) Claridad.</li> <li>e) Determinación de pH</li> <li>f) Pruebas de biocarga.</li> </ul>			
<p><b>10 Justificación y consistencia en las especificaciones de proceso y las especificaciones del producto final:</b> (5.7.1.2), (5.7.1.2.), (5.7.1.3).</p>			
<p><b>10.1</b> ¿Hay consistencia de las especificaciones establecidas en proceso con las especificaciones del producto final?</p>			
<p><b>10.2</b> ¿Las especificaciones se establecen mediante procedimientos estadísticos?</p>			
<p><b>11 Prevención de microorganismos objetables en productos farmacéuticos no estériles:</b> (10.2.8 10.3), (10.3.3), (10.3.5).</p>			
<p><b>11.1</b> ¿Hay procedimientos escritos apropiados, diseñados para prevenir microorganismos objetables en los productos que no se requiere que sean estériles?</p>			
<p><b>11.2</b> ¿Los sistemas de alimentación y dosificación están diseñados para minimizar exposición de los insumos al ambiente?</p>			
<p><b>11.3</b> ¿El enjuague final de los equipos, accesorios y utensilios que estén en contacto con el producto se realiza con agua purificada?</p>			
<p><b>12 Apego a los procedimientos de pre-procesamiento (por ejemplo programación de equipo, despeje de líneas):</b> (5.8.3.4), (5.8.3.5), (10.2.3).</p>			
<p><b>12.1</b> ¿Existen procedimientos con las instrucciones necesarias para realizar el despeje de áreas antes de iniciar la producción?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Lista de verificación de limpieza y despeje de línea ó área de producción.</li> </ul>			
<p><b>12.2</b> ¿La lista de verificación es aprobada por aseguramiento de calidad?</p>			

<p><b>12.3</b> ¿La verificación del despeje de línea es realizada por una persona diferente de la que realizó la limpieza?</p>			
<p><b>13 Registros de uso y limpieza de equipos:</b> (5.12.3), (5.12.3.1), (5.12.3.2), (5.12.4), (8.3.4), (8.3.9), (10.3), (10.3.1), (10.4), (10.4.12).</p>			
<p><b>13.1</b> ¿Hay registros adecuados?</p> <p>a) Uso cronológico de áreas y equipos</p> <p>b) Uso e instrumentos.</p> <p>c) Ejecución de calibraciones, mantenimiento y limpieza de áreas y equipos.</p> <p>d) Los registros incluyen la fecha y nombre de quién realizó la actividad.</p>			
<p><b>13.2</b> ¿Para producción de productos estériles el enjuague final de los equipos, accesorios y utensilios que estén en contacto con el producto se realiza con agua para la fabricación de inyectables?</p>			
<p><b>13.3</b> ¿Hay controles para evitar la contaminación cruzada en los accesorios como mangas, matrices y filtros de los equipos que estén en contacto con el producto?</p>			
<p><b>13.4</b> ¿El uso dedicado de equipo está basado en los resultados de la validación de limpieza?</p>			
<p><b>14 Instrucciones maestras de producción y registros de control:</b> (5.1.2.4), (5.1.2.5), (5.8), (5.8.1), (5.8.2), (5.8.2.1), (5.8.2.2), (5.8.2.3), (5.8.2.4), (5.8.2.5), (5.8.2.6), (5.8.3), (5.8.3.1), (5.8.3.2), (5.8.3.3), (5.8.3.4), (5.8.3.5), (5.8.3.6), (5.8.3.7), (5.8.3.8).</p>			
<p><b>14.1</b> ¿Existen órdenes e instrucciones maestras de fabricación para cada producto y por cada tamaño de lote?</p>			
<p><b>14.2</b> ¿La orden de producción contiene?</p> <p>a) Denominación genérica del producto y un código interno asignado.</p> <p>b) Forma farmacéutica.</p> <p>c) Concentración.</p> <p>d) Tamaño de lote.</p> <p>e) Fórmula del producto con la lista de materias primas, materiales, código y cantidades, incluidas aquellas que no aparezcan en el</p>			

<p>producto terminado.</p> <p>f) Rendimiento esperado con los límites de aceptación para cada etapa del proceso.</p>			
<p><b>14.3</b> ¿Las instrucciones de producción indican al menos:</p> <p>a) El área en que se realiza cada etapa del proceso.</p> <p>b) Los equipos a utilizar.</p> <p>c) Los métodos o las referencias cruzadas para la preparación de los equipos críticos del proceso de producción (limpieza, armado, calibración, esterilización)</p> <p>d) El despeje del área a utilizar que asegure que esté libre de productos anteriores, equipos y materiales no necesarios.</p> <p>e) Verificación de que el área está en condiciones de limpieza para iniciar la producción del producto.</p>			
<p><b>14.4</b> ¿Las instrucciones de fabricación detalla cómo realizar cada etapa del proceso, los parámetros críticos del proceso como son tiempos, temperaturas y condiciones específicas?</p> <p>a) Los controles en proceso a realizar, la frecuencia y los límites de aceptación.</p> <p>b) Condiciones específicas necesarias para el manejo y almacenamiento, de acuerdo a la naturaleza del producto.</p>			
<p><b>15 Validación del proceso, incluyendo la validación y la seguridad de procesos computarizados o automatizados:</b>  (9.7), (9.7.1), (9.7.1.1), (9.7.1.2), (9.7.1.3), (9.7.2), (9.7.2.1), (9.7.2.2), (9.7.2.3), (9.12), (9.12.1), (9.12.2), (9.13), (9.13.1), (9.13.2), (9.13.3), (9.13.4), (9.13.4.1), (9.13.4.2), (9.13.4.2.1), (9.13.4.2.2), (9.13.4.2.3).</p>			
<p><b>15.1</b> ¿Existe un plan maestro de validación?</p> <p>a) Estructura organizacional y responsabilidades</p> <p>b) Comité de validación.</p> <p>c) Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar.</p> <p>d) Formatos o referencia cruzada a protocolos y reportes.</p> <p>e) Matriz de capacitación y calificación.</p> <p>f) Control de cambios.</p> <p>g) Referencia a documentos aplicables.</p> <p>h) Métodos analíticos.</p>			

<ul style="list-style-type: none"> <li>i) Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.</li> <li>j) Sistemas críticos</li> <li>k) Equipo de producción y acondicionamiento.</li> <li>l) Procesos o métodos de limpieza.</li> <li>m) Procesos de producción y acondicionamiento.</li> <li>n) Mantenimiento del estado validado.</li> <li>o) Debe incluir un programa de actividades, deberá ser actualizado con la frecuencia requerida.</li> </ul>			
<p><b>15.2</b> ¿Están documentados los criterios para comercializar los lotes producidos con fines de validación de proceso?</p>			
<p><b>15.3</b> ¿Existen criterios adecuados para determinar el tipo de validación a ejecutar?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Concurrente</li> <li>b) Prospectiva</li> <li>c) Retrospectiva</li> </ul>			
<p><b>15.4</b> ¿Todas las actividades de validación relacionadas a las operaciones técnicas críticas relacionadas al proceso de fabricación se incluyen el PMV?</p>			
<p><b>15.5</b> ¿En la validación de procesos asépticos se valida cada una de las operaciones unitarias involucradas de forma independiente y se confirma en conjunto?</p>			
<p><b>15.6</b> ¿Los sistemas computacionales cuentan con un sistema de protección, integridad y respaldo de la información?</p>			
<p><b>15.7</b> ¿El acceso a los sistemas computacionales es controlado?</p>			
<p><b>15.8</b> ¿Los sistemas computarizados que generan registros electrónicos y/o emplee firmas electrónicas están validados?</p>			
<p><b>15.9</b> ¿Las firmas electrónicas son únicas para cada persona e intransferibles?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Tienen dos elementos (código de identificación y una contraseña).</li> </ul>			

<b>16 Control de cambio, evaluación de la necesidad de revalidación:</b> (9.14), (9.14.1), (9.14.2).		
<b>16.1</b> ¿Existe un procedimiento escrito donde se establecen los controles requeridos para mantener el estado validado?		
<b>16.2</b> ¿Hay evidencia de la ejecución de una nueva validación ó calificación por cambios que afectan la calidad o características del producto?		
<b>17 Investigación documentada sobre cualquier discrepancia inesperada:</b> (5.10.1.9), (9.5.1), (10.2.19).		
<b>17.1</b> ¿Existen procedimientos y registros de las desviaciones a las instrucciones de producción?		
<b>17.2</b> ¿El manejo de desviaciones incluye la investigación, evaluación de impacto y cierre antes de la liberación del lote?		
<b>17.3</b> ¿Se realiza investigación antes de la liberación del lote de cualquier desviación en los rendimientos indicados en la orden de producción?		
<b>17.4</b> ¿En los reportes de calificación y validación se documentan las desviaciones observadas durante el proceso así como las conclusiones?		

**Elaboró:****Revisó:****Autorizó:**\_\_\_\_\_  
Nombre /Fecha\_\_\_\_\_  
Nombre /Fecha\_\_\_\_\_  
Nombre /Fecha

**TABLA 6. Requisitos de la NOM-059-SSA1-2013: Sistema de Acondicionamiento**

<p><b>1. Formación y calificación de personal.</b></p> <p><b>7.1.10</b> El personal debe conocer y comprender claramente sus responsabilidades y funciones, así como los principios de las BPF vigentes que le apliquen.</p> <p><b>7.1.11</b> 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.</p> <p><b>7.1.12</b> 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.</p> <p><b>7.1.13</b> 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.</p> <p><b>7.1.14</b> 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.</p> <p><b>7.1.15</b> 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.</p> <p><b>7.1.15.1</b> 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.</p> <p><b>10.2</b> Control de las Operaciones de Fabricación.</p> <p><b>10.2.1</b> 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.</p>
<p><b>2. Sistema de control para implementar cambios en las operaciones de etiquetado y acondicionamiento.</b></p> <p><b>6.8</b> Control de cambios.</p> <p><b>6.8.1</b> Debe existir un sistema documentado de control de cambios que incluya la evaluación de 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.</p> <p><b>6.8.2</b> Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.</p> <p><b>6.8.3</b> 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.</p>

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

### **3. Operaciones aprobadas para el proceso de envasado y etiquetado de materiales.**

**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.

**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 deben 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.

#### **4. Almacenamiento adecuado para material impreso.**

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

**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.

**10.8.2** 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.

**10.8.2.3** El material impreso debe almacenarse en áreas con acceso controlado y restringido.

**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.

#### **5. Control de etiquetas que son similares en tamaño, forma, color para diferentes productos.**

**10.8.2.4** Cuando se utilicen materiales impresos sueltos, cuando se efectúe una sobrepresión 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.

**10.8.2.7** 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.

**10.8.2.5** Deben anexarse al expediente del lote muestras de los materiales impresos utilizados en el acondicionamiento.

## **6. Sistema de verificación electrónica o visual 100% o el uso de líneas dedicadas.**

**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.

**10.8.2.4** Cuando se utilicen materiales impresos sueltos, cuando se efectúe una sobrepresión 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.

**10.8.2.6** La rotulación/codificación de los materiales debe ser inspeccionada y registrada por personal autorizado o mediante un sistema automatizado validado.

**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.

## **7. Registros de empaque que incluirán muestras de todas las etiquetas utilizadas.**

**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.

**10.8.2.5** Deben anexarse al expediente del lote muestras de los materiales impresos utilizados en el acondicionamiento.

## **8. Control de etiquetado y reconciliación de etiquetas utilizadas.**

**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.

## **9. Examen del producto etiquetado.**

**10.8.2.6** La rotulación/codificación de los materiales debe ser inspeccionada y registrada por personal autorizado o mediante un sistema automatizado validado.

**10.8.5** 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. Separación física entre diferentes líneas de etiquetado y empaque.**

**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.

**10.8.1.4** En cada línea o área sólo podrá acondicionarse un lote y presentación de producto a la vez.

## **11. Despeje de línea, inspección y documentación.**

**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.

**12. Investigación documentada sobre cualquier discrepancia inesperada.**

**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.

**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.

**10.8.6** 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.

LISTA DE VERIFICACIÓN DE AUTOINSPECCIÓN			
<b>Sistema auditado:</b> ACONDICIONAMIENTO	<b>Código:</b>	<b>Fecha:</b>	
<b>Grupo Auditor:</b> <b>Líder auditor:</b>	<b>Audidores:</b>		
<b>Criterio de auditoría:</b> NOM-059-SSA1-2013 Las Buenas Prácticas de Manufactura			
REQUISITO	Si	No	Evidencia/Comentario
<b>1 Formación y calificación de personal:</b> (7.1.10), (7.1.11), (7.1.12), (7.1.13), (7.1.14), (7.1.15), (7.1.15.1), (10.2), (10.2.1).			
<b>1.2</b> ¿Existen procedimientos que describan la capacitación continua en aspectos de BPF para el personal? h) Programa. i) Registros.			
<b>1.3</b> ¿Hay evidencia que el personal que ejerza cargos de responsabilidad tiene la formación y conocimiento técnico-científico? b) ¿Experiencia práctica en la fabricación, control y aseguramiento de la calidad de los medicamentos?			
<b>1.4</b> ¿Existe un sistema de detección de necesidades de capacitación y la inducción de puesto de personal de nuevo ingreso y de personal que es promovido a otro puesto?			
<b>1.5</b> ¿Los registros de capacitación indican el tema de capacitación y evaluación, fecha, empleado que recibe la capacitación, el instructor?			
<b>1.6</b> ¿Los instructores en BPF son personas calificadas y con la experiencia adecuada? c) Hay evidencia como diplomas, acreditación, certificación.			
<b>1.7</b> ¿Existen descripciones de funciones y responsabilidades para todo el personal que interviene en la fabricación de productos?			

<p><b>1.8</b> ¿Los empleados eventuales tienen la misma inducción y capacitación en aspectos de BPF?</p>			
<p><b>1.9</b> ¿Existen procedimientos que describan la capacitación continua en aspectos de Seguridad e Higiene para el personal? e) Programa. f) Registros.</p>			
<p><b>2 Sistema de control para implementar cambios en los procesos:</b> (6.8), (6.8.1), (6.8.2), (6.8.3), (6.8.4).</p>			
<p><b>2.2</b> ¿Existe un sistema de control de cambios documentado que permita evaluar el 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?</p>			
<p><b>2.3</b> ¿Hay un comité técnico que revisa, evalúa y aprueba el cambio propuesto?</p>			
<p><b>2.4</b> ¿Existen procedimientos del control de cambios así como los registros correspondientes?</p>			
<p><b>2.5</b> ¿Hay un sistema para el control de todos los documentos maestros? a) La Orden de Acondicionamiento es una versión exacta de las instrucciones maestras de empaqueo que fueron aprobadas en el documento de autorización para comercializar. b) Los cambios a la orden maestra de empaqueo son revisados, autorizados y emitidos por el departamento apropiado siguiendo el procedimiento de control de cambios aprobado.</p>			
<p><b>2.6</b> ¿Sólo el personal autorizado hace cambios a las Órdenes de Acondicionamiento individuales? a) Solo el personal autorizado documenta y aprueba los cambios. b) La Orden de acondicionamiento modificada ha sido firmada por personas calificadas que verifican su exactitud.</p>			

<p>c) Cuando se han hecho cambios a una Orden de Acondicionamiento, los empleados que utilizan esta orden han sido notificados de ello o el documento ha sido marcado para indicar los cambios.</p>			
<p><b>3 Operaciones aprobadas para el proceso de envasado y etiquetado de materiales:</b>  (5.9), (5.9.1), (5.9.2), (5.9.2.1), (5.9.2.2), (5.9.2.3), (5.9.2.4), (5.9.2.5), (5.9.2.6), (5.9.2.7), (5.9.3), (5.9.3.1), (5.9.3.2), (5.9.3.3), (5.9.3.4), (5.9.3.5), (5.9.3.6), (5.9.3.7), (5.9.3.8), (10.8), (10.8.1), (10.8.1.1), (10.8.1.1.1), (10.8.1.2), (10.8.1.3), (10.8.1.3.1), (10.8.1.4), (10.8.1.5), (10.8.1.6), (10.8.1.7).</p>			
<p><b>3.1</b> ¿Existen procedimientos maestros para el acondicionamiento para cada producto y por cada tamaño de lote?</p>			
<p><b>3.2</b> ¿ La orden maestra de acondicionamiento indica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Denominación genérica del producto</li> <li>Código interno asignado.</li> <li>Lote del producto a granel.</li> <li>Forma farmacéutica.</li> <li>Presentación final.</li> <li>Descripción y tamaño del envase primario.</li> <li>Lista completa de todos los materiales necesarios para el acondicionamiento del producto y su embalaje.</li> <li>Rendimiento esperado con los límites de aceptación para cada etapa del proceso.</li> </ol>			
<p><b>3.3</b> ¿Existen procedimientos y controles adecuados que garantizan que el acondicionamiento de productos solamente se utilizan insumos aprobados por control de calidad?</p>			
<p><b>3.4</b> ¿La orden y el procedimiento de acondicionamiento indican el número de lote acondicionado y la fecha de caducidad del producto en particular?</p>			
<p><b>3.5</b> La orden de acondicionamiento indica al menos:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Representación gráfica del embalaje del producto.</li> <li>Despeje y limpieza del área de trabajo para iniciar el acondicionamiento del producto.</li> <li>Instrucciones detalladas de cómo realizar cada etapa del proceso y el equipo a utilizar, incluyendo los parámetros críticos del proceso.</li> </ol>			

<p>d) 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.</p> <p>e) Instrucciones para la conciliación de materiales impresos.</p> <p>f) Las condiciones de almacenamiento para el producto terminado.</p>			
<p><b>3.6</b> ¿Los componentes surtidos para el acondicionamiento están separados por lote de producto en el que serán utilizados?</p>			
<p><b>3.7</b> ¿Las áreas y equipos cuentan con la identificación correcta y completa del lote a ser acondicionado?</p>			
<p><b>3.8</b> ¿Existen controles adecuados para prevenir la contaminación cruzada, confusiones y errores?</p> <p>a) Líneas exclusivas ó físicamente separadas</p> <p>b) Movimiento y flujo de personas</p> <p>c) Flujo de materiales y productos</p> <p>d) Se exhibe el nombre y número de lote en cada estación o línea durante la operación.</p>			
<p><b>3.9</b> ¿Se cuenta con procedimientos que describan las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de identidad cuando se interrumpa la operación de acondicionamiento?</p>			
<p><b>3.10</b> ¿Si se empaacan concentraciones diferentes del mismo producto en las mismas líneas, se han seguido exhaustivamente todos los procedimientos de certificación de línea antes de introducir una concentración diferente?</p>			
<p><b>4 Almacenamiento adecuado para material impreso:</b> (8.2.3.7), (10.1.4.4), (10.1.4.5), (10.1.4.6), (10.8.2), (10.8.2.1), (10.8.2.3), (10.8.4).</p>			
<p><b>4.1</b> ¿Los materiales impresos para el acondicionamiento se almacenan en un área con acceso controlado y restringido?</p>			
<p><b>4.2</b> ¿Las etiquetas y otros materiales de etiquetado para cada producto farmacéutico, concentración, forma de dosificación o cantidad de contenido se almacenan por separado, con la identificación</p>			

adecuada?			
<b>4.3</b> ¿El área de etiquetado está debidamente resguardada y las etiquetas se almacenan en recipientes o lugares segregados?			
<b>4.4</b> ¿El almacenamiento de etiquetas y material etiquetado es adecuado, tanto de las etiquetas aprobadas como de las rechazadas?			
<b>4.5</b> ¿Existe un procedimiento por escrito y aprobado para hacer la conciliación? Este procedimiento indica: a) Método para conciliar la cantidad de material emitido, utilizado y devuelto.			
<b>4.6</b> ¿Hay un procedimiento documentado establecido que permite devolver los materiales no codificados a las existencias?			
<b>5 Control de etiquetas que son similares en tamaño, forma, color para diferentes productos:</b> (10.8.2.7), (10.8.3), (10.8.2.5).			
<b>5.1</b> ¿Se tiene un control suficiente de las etiquetas de forma, tamaño y color similares para productos diferentes?			
<b>5.2</b> ¿Las etiquetas recortadas, si se utilizan, son almacenadas y transportadas en recipientes cerrados individuales?			
<b>5.3</b> ¿Las etiquetas son transportadas en un recipiente que segrega los tipos diferentes de etiquetas?			
<b>5.4</b> ¿Los insumos surtidos para la fabricación deben estar separados por lote de producto en el que serán utilizados?			
<b>5.5</b> ¿Existe un procedimiento escrito para asegurar el correcto manejo de los materiales a rotular/codificar, de los materiales impresos y de los obsoletos?			
<b>6 Sistema de verificación electrónica o visual 100% o el uso de líneas dedicadas:</b> (8.2.2.25), (10.8.2.4), (10.8.2.6), (10.8.2.2).			

<p><b>6.1</b> ¿Se cuenta con algún tipo de verificación electrónica o visual al 100 %, o bien líneas exclusivas, para etiquetas recortadas de producto terminado, de apariencia similar, que se utilizan para etiquetado inmediato en las líneas?</p>			
<p><b>6.2</b> ¿Se comprueba el funcionamiento correcto de los lectores electrónicos de código, contadores de etiquetas y dispositivos similares?</p>			
<p><b>6.3</b> ¿Los sistemas de cómputo que se utilizan para controlar equipos de inspección son seguros y están proyectados para impedir cambios no autorizados por parte de mecánicos y operarios?</p>			
<p><b>6.4</b> Si la empresa utiliza etiquetas recortadas: a) ¿Hay un procedimiento por escrito y aprobado para la inspección del 100 % de las etiquetas recortadas o etiquetas en rollo?</p>			
<p><b>6.5</b> ¿Hay procedimientos que hacen hincapié en el control estricto de la impresión en línea y el uso de etiquetas recortadas?</p>			
<p><b>6.6</b> ¿Se revisa el producto y los componentes de empaque con respecto a: a) Cantidad suficiente. b) Identificación. c) Conformidad con las especificaciones de empaçado.</p>			
<p><b>6.7</b> ¿Los lectores electrónicos de código, sistemas de inspección visual, contadores de etiquetas u otros dispositivos similares están calibrados e incluidos en un programa de mantenimiento preventivo?</p>			
<p><b>6.8</b> ¿Los lectores electrónicos de código, sistemas de inspección visual, contadores de etiquetas u otros dispositivos similares son puestos a prueba antes del arranque, y periódicamente durante el empaçado, a fin de garantizar su funcionamiento correcto? a) Se documentan los resultados de estas pruebas.</p>			

<p><b>6.9</b> ¿Existe un procedimiento aprobado para destruir etiquetas y materiales de empaque?  a) Método de destrucción.  b) Documentación de la destrucción.</p>			
<p><b>6.10</b> ¿Las etiquetas, material etiquetado y otros materiales de empaque obsoletos o vencidos son destruidos, con la correcta documentación?</p>			
<p><b>6.11</b> ¿Los materiales de empaque codificados con lote y no utilizados son contabilizados y destruidos, y se documenta la cantidad y la destrucción?</p>			
<p><b>7 Registros de empaque que incluirán muestras de todas las etiquetas utilizadas:</b>  (5.10.2), (5.10.2.1), (5.10.2.1.1), (5.10.2.1.2), (5.10.2.1.3), (5.10.2.1.4), (5.10.2.1.5), (5.10.2.1.6), (5.10.2.1.7), (5.10.2.1.8), (5.10.2.1.9), (5.10.2.1.10), (5.10.2.1.11), (5.10.2.1.12), (10.8.2.5).</p>			
<p><b>7.1</b> ¿Se tienen un expediente de acondicionamiento por cada lote de producto?</p>			
<p><b>7.2</b> ¿En el expediente del lote se incluyen las muestras de los materiales impresos utilizados en el acondicionamiento del producto?</p>			
<p><b>7.3</b> ¿El expediente contiene las instrucciones y el registro de las actividades realizadas para el acondicionamiento?</p>			
<p><b>7.4</b> ¿Se tienen los registros de los controles en proceso con los resultados obtenidos y las personas que lo realizaron?</p>			
<p><b>7.5</b> ¿El expediente de acondicionamiento está firmado por el Responsable Sanitario o Persona Autorizada de que el producto fue acondicionado cumpliendo las BPF?</p>			
<p><b>8 Control de etiquetado y reconciliación de etiquetas utilizadas:</b>  (10.8.1.5).</p>			
<p><b>8.1</b> ¿La orden de acondicionamiento indica los números de lote y cantidades de los materiales de envase y empaque surtidos para cada lote de producto?</p>			
<p><b>8.2</b> ¿Al finalizar el proceso de acondicionamiento se realiza la conciliación de materiales de envase y empaque?  a) ¿Se registra y se compara contra los límites establecidos?</p>			

b) ¿Si hay variación se investiga? Evidencia c) ¿El resultado de la investigación se anexa al expediente?			
<b>8.3</b> ¿La conciliación de materiales de envase y empaque determina la cantidad utilizada, la enviada a destrucción y los materiales devueltos?			
<b>9 Revisión del producto etiquetado:</b> (10.8.1.1.1), (10.8.2.6), (10.8.5), (10.8.5.1).			
<b>9.1</b> ¿Se realiza una inspección de cada lote y presentación para verificar que se ha cumplido con las especificaciones de producto acondicionado?			
<b>9.2</b> ¿Se revisa 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?			
<b>9.3</b> ¿El producto acondicionado tiene el lote y fecha de caducidad correcta de acuerdo a la orden de acondicionamiento?			
<b>10 Separación física entre diferentes líneas de etiquetado y empaque:</b> (10.8.1.2), (10.8.1.4).			
<b>10.1</b> ¿Las líneas de acondicionado se encuentran separadas físicamente para prevenir confusiones, errores, contaminación y mezclas de los materiales de acondicionamiento o productos terminados.			
<b>10.2</b> ¿En cada línea o área sólo se acondiciona un lote y presentación de producto a la vez?			
<b>11 Despeje de línea, inspección y documentación:</b> (10.8.1.3), (10.8.1.3.1) .			
<b>11.1</b> ¿Existe una lista de verificación de limpieza y despeje de la línea ó área de acondicionamiento? a) ¿Hay registro ó evidencia escrita de esta actividad antes de iniciar el acondicionamiento?			

<p><b>11.2</b> ¿Se inspecciona 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 va a acondicionar?</p>			
<p><b>11.3</b> ¿Antes de iniciar el acondicionamiento de un lote específico, las áreas y equipos se identifican con el número del lote a ser acondicionado?</p>			
<p><b>12 Investigación documentada sobre cualquier discrepancia inesperada:</b> (5.10.2.1.11), (10.2.19), (10.8.6).</p>			
<p><b>12.1</b> ¿Se llevan a cabo y se documentan investigaciones completas de toda discrepancia no esperada?</p>			
<p><b>12.2</b> ¿Hay un procedimiento por escrito y aprobado para conciliar y dar cuenta de las discrepancias que se presentan y que exceden el límite preestablecido. Este procedimiento debe incluir: a) Cómo llevar a cabo la investigación b) Qué información se debe incluir en la investigación c) Cómo se debe documentar la investigación.</p>			
<p><b>12.3</b> ¿Se analizan las desviaciones respecto a las etapas normales de empacado, las situaciones fuera de lo común y los problemas?</p>			
<p><b>12.4</b> ¿Si se realiza una investigación completa, se incluye la asignación de la causa y las medidas correctivas?</p>			
<p><b>12.5</b> ¿Cualquier desviación en los rendimientos indicados en la orden de acondicionamiento son investigados antes de la liberación del lote?</p>			
<p><b>12.6</b> ¿Se calcula el rendimiento de las operaciones de acondicionamiento y el balance de los materiales empleados? a) En caso de variación se realiza una investigación.</p>			

**Elaboró:**

**Revisó:**

**Autorizó:**

---

Nombre /Fecha

---

Nombre /Fecha

---

Nombre /Fecha

**TABLA. Requisitos de la NOM-059-SSA1-2013 Sistema de Laboratorio de Control**

<p><b>1. Capacitación y calificación de personal</b></p> <p><b>5.12.3.4</b> Capacitación, calificación y verificación de la efectividad de la capacitación del personal en BPF, higiene, vestido y temas técnicos relacionados a su actividad.</p> <p><b>7.1.12</b> 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.</p> <p><b>7.1.2</b> El personal que participa en cualquier aspecto de la fabricación con impacto en la calidad del producto debe ser continuamente capacitado.</p> <p><b>7.1.10</b> El personal debe conocer y comprender claramente sus responsabilidades y funciones, así como los principios de las BPF vigentes que le apliquen.</p> <p><b>7.1.11</b> 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.</p> <p><b>7.1.13</b> 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.</p> <p><b>7.1.14</b> 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.</p> <p><b>9.4.2.7</b> Matriz de capacitación y calificación</p> <p><b>7.1.15.1</b> 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.</p> <p><b>7.1.16</b> La Persona Autorizada que determine la liberación de cada lote debe poseer la formación académica, conocimientos y experiencia requerida para este fin.</p>
<p><b>2. Instalaciones y equipo adecuado.</b></p> <p><b>8.2.4.1</b> El laboratorio de control de calidad debe estar separado físicamente de las áreas de producción y almacenamiento.</p> <p><b>8.2.4.2</b> 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.</p> <p><b>8.2.4.2.1</b> 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.</p> <p><b>8.2.4.3</b> Las áreas destinadas a pruebas biológicas, microbiológicas e instrumentales deben estar físicamente separadas entre ellas.</p> <p><b>8.2.4.4</b> 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.</p>

<p><b>8.2.4.5</b> Deben contar con un área específica para las muestras</p> <p><b>13.3</b> Deben existir procedimientos para la limpieza, mantenimiento y operación de áreas, instrumentos de medición y equipos del laboratorio con los registros correspondientes.</p> <p><b>13.3.1</b> Deben contar con un programa de calibración de instrumentos de medición empleados en el laboratorio.</p>
<p><b>3. Validación de procesos automatizados y seguridad de sistemas computarizados.</b></p>
<p><b>9.13</b> Validación de sistemas computacionales.</p> <p><b>9.13.1</b> Los sistemas computacionales que impactan en la calidad del producto deben estar validados.</p> <p><b>9.13.2</b> Deben contar con un sistema de protección, integridad y respaldo de la información.</p> <p><b>9.13.3</b> El acceso a éstos debe ser controlado.</p> <p><b>9.13.4</b> Cuando un sistema computarizado genere registros electrónicos y/o emplee firmas electrónicas, éstos deben ser considerados en la validación:</p> <p><b>9.13.4.1</b> Son considerados registros electrónicos los documentos y registros que son creados, modificados, mantenidos, archivados, recuperados y/o transmitidos a través de sistemas electrónicos.</p> <p><b>9.13.4.2</b> Para firmas electrónicas:</p> <p><b>9.13.4.2.1</b> Estas deben ser únicas para cada persona e intransferibles.</p> <p><b>9.13.4.2.2</b> 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.</p> <p><b>9.13.4.2.3</b> Las firmas electrónicas deben contar con al menos dos elementos distintos tales como un código de identificación y una contraseña.</p> <p><b>13.2</b> El personal, las áreas y equipos empleados en el laboratorio de control deben ser calificados.</p>
<p><b>4. Estándares de referencia: Suministro, pureza y ensayo.</b></p>
<p><b>13.12</b> 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.</p>
<p><b>5. Adecuabilidad de sistema en sistemas cromatográficos.</b></p>
<p>La Norma no tienen ningún punto que lo requiera</p>
<p><b>6. Especificaciones y planes de muestreo.</b></p>
<p><b>5.7.1</b> 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.</p> <p><b>5.7.1.1</b> Especificaciones de materias primas, materiales de envase y materiales de empaque. Estas especificaciones deben incluir al menos lo siguiente:</p> <p><b>5.7.1.1.1</b> Descripción de los materiales: Nombre, código interno, referencia (FEUM).</p> <p><b>5.7.1.1.2</b> Fabricante aprobado para el fármaco.</p> <p><b>5.7.1.1.3</b> Fabricante aprobado del envase primario.</p>

<p>5.7.1.1.4 Proveedor aprobado de los demás insumos.</p> <p>5.7.1.1.5 Una muestra de los materiales impresos.</p> <p>5.7.1.1.6 Instrucciones para el muestreo y pruebas a realizar.</p> <p>5.7.1.1.7 Los límites de aceptación para las determinaciones cuali y cuantitativas.</p> <p>5.7.1.1.8 Condiciones de almacenamiento.</p> <p>5.7.1.1.9 Periodo de re análisis y número de re análisis.</p> <p>5.7.1.1.10 Precauciones para el manejo del material.</p> <p>5.7.1.2 Especificaciones para producto intermedio y producto a granel.</p> <p>5.7.1.2.1 Deben existir especificaciones para producto intermedio y a granel, incluyendo el tiempo y las condiciones de almacenamiento.</p> <p>5.7.1.3 Especificaciones de producto terminado.</p> <p>5.7.1.3.1 Las especificaciones de producto terminado deben incluir al menos lo siguiente:</p> <p>5.7.1.3.1.1 Nombre genérico del producto y código interno asignado.</p> <p>5.7.1.3.1.2 Fórmula del producto.</p> <p>5.7.1.3.1.3 Forma farmacéutica y envase primario.</p> <p>5.7.1.3.1.4 Instrucciones para el muestreo.</p> <p>5.7.1.3.1.5 Método de análisis.</p> <p>5.7.1.3.1.6 Límites de aceptación para las determinaciones cuali y cuantitativas.</p> <p>5.7.1.3.1.7 Condiciones de almacenamiento.</p> <p>5.7.1.3.1.8 Periodo de caducidad del producto.</p> <p>5.7.1.3.1.9 Precauciones para el manejo del producto.</p> <p>10.1.3 Muestreo.</p> <p>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.</p> <p>10.1.3.2 Se deben tomar muestras representativas de cada lote y partida.</p> <p>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.</p> <p>10.1.3.3 Se debe realizar el muestreo considerando lo siguiente:</p> <p>10.1.3.3.1 Los contenedores deben ser limpiados y/o sanitizados, para prevenir la introducción de contaminantes.</p> <p>10.1.3.3.2 Para el muestreo de insumos estériles, se debe utilizar instrumental estéril y técnicas asépticas de muestreo.</p> <p>10.1.3.3.3 Cuando se tome muestra a distintos niveles, deberán ser analizadas de manera independiente.</p> <p>10.1.3.3.4 Las muestras tomadas deben ser identificadas.</p> <p>13.5 Deben contar con especificaciones, procedimientos de muestreo, procedimientos de prueba y registros, certificados analíticos y cuando aplique registros de los monitoreos ambientales.</p> <p>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.</p>
<p><b>7. Adherencia a métodos de análisis escritos.</b></p>
<p>5.2.4 Los documentos que contienen instrucciones como los PNO, instructivos de trabajo,</p>

métodos de análisis o de prueba deben estar disponibles y de fácil acceso, el lenguaje utilizado en los mismos debe ser sencillo y claro.

**5.11** 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.

## **8. Validación de métodos analíticos**

**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. Sistema de control para implementar cambios en las operaciones del laboratorio.**

**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.

**13.4** Los métodos analíticos deben estar validados, cuando se realicen cambios en la metodología se debe realizar una nueva validación.

## **10. Investigación documentada de las discrepancias.**

**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.

**13.16** Debe existir un procedimiento que indique las acciones a seguir en el caso de resultados analíticos fuera de especificaciones.

## **11. Registros analíticos completos de todas las pruebas.**

**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.

## **12. Muestras de retención.**

**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.

**13.8** Las muestras de retención deberán conservarse cuando menos un año después de la fecha de caducidad del medicamento.

## **13. Programa de Estudios de Estabilidad.**

**13.14** Se deben realizar los estudios de estabilidad, de conformidad con la norma oficial mexicana correspondiente.

LISTA DE VERIFICACIÓN DE AUTOINSPECCIÓN			
<b>Sistema auditado:</b> LABORATORIO DE CONTROL	<b>Código:</b>	<b>Fecha:</b>	
<b>Grupo Auditor:</b> <b>Líder auditor:</b>	<b>Audidores:</b>		
<b>Criterio de auditoría:</b> NOM-059-SSA1-2013 Las Buenas Prácticas de Manufactura			
REQUISITO	Si	No	Evidencia/Comentario
<b>1 Capacitación y calificación de personal:</b> (5.12.3.4), (7.1.12), (7.1.2), (7.1.10), (7.1.11), (7.1.12), (7.1.13), (7.1.14), (9.4.2.7), (7.1.15.1), (7.1.16), (13.2).			
<b>1.2</b> ¿Existen procedimientos que describan la capacitación continua en aspectos de BPF para el personal? j) Programa k) Registros l) Documentación.			
<b>1.3</b> ¿Existe un sistema de detección de necesidades de capacitación y la inducción de puesto de personal de nuevo ingreso y de personal que es promovido a otro puesto?			
<b>1.4</b> ¿Los registros de capacitación indican el tema de capacitación y evaluación, fecha, empleado que recibe la capacitación, el instructor?			
<b>1.5</b> ¿Los instructores en BPF son personas calificadas y con la experiencia adecuada? d) ¿Hay evidencia como diplomas, acreditación, certificación?			
<b>1.6</b> ¿Existen descripciones de funciones y responsabilidades para todo el personal del laboratorio de control de calidad?			
<b>1.7</b> ¿Se evalúa la efectividad de la capacitación?			
<b>1.8</b> ¿Existen procedimientos que describan la capacitación continua en aspectos de Seguridad e Higiene para el personal? g) Programa h) Registros			

<p><b>1.9</b> ¿La capacitación del personal del laboratorio incluye temas específicos en caso que existan riesgos de contaminación o manipulación de materiales o productos altamente activos, tóxicos o sensibles?</p>			
<p><b>1.10</b> ¿Hay un procedimiento que describa cómo se realiza la calificación del personal de laboratorio de control de calidad?</p>			
<p><b>1.11</b> ¿Hay evidencia que el personal que ejerza cargos de responsabilidad tiene la formación y conocimiento técnico-científico?  <b>a)</b> ¿Tiene experiencia práctica en control y aseguramiento de la calidad de los medicamentos?</p>			
<p><b>2 Instalaciones y equipo adecuado:</b>  (8.2.4.1), (8.2.4.2), ( 8.2.4.2.1), ( 8.2.4.3), (8.2.4.4), ( 8.2.4.5) ( 13.2).</p>			
<p><b>2.2</b> ¿La localización del laboratorio de control de calidad está separa do de las áreas de producción?</p>			
<p><b>2.3</b> ¿El laboratorio cuanta con una área específica para las muestras de análisis?</p>			
<p><b>2.4</b> ¿El laboratorio tiene áreas separadas para realizar los diferentes tipos de análisis y están claramente identificadas?  <b>a)</b> Microbiológico.  <b>b)</b> Químico.  <b>c)</b> Biológico.</p>			
<p><b>2.5</b> ¿Se tienen instalaciones seguras para el manejo de productos de alto riesgo, que eviten la exposición del personal y la contaminación al medio ambiente?  <b>a)</b> ¿Las áreas están con identificación clara</p>			
<p><b>2.6</b> ¿Los instrumentos tienen condiciones especiales que aseguren las condiciones recomendadas por el fabricante?  <b>a)</b> Vibraciones.  <b>b)</b> Interferencia eléctrica.  <b>c)</b> Humedad.  <b>d)</b> Cuartos separados.</p>			

<p><b>2.7</b> ¿Cómo es el sistema de ventilación, temperatura, humidificación?</p> <p>a) ¿El sistema está separado del laboratorio con otras áreas.</p> <p>b) ¿Se monitorea continuamente?</p>			
<p><b>2.8</b> ¿Hay procedimientos para la limpieza, mantenimiento y operación de áreas, instrumentos de medición y equipos del laboratorio con los registros correspondientes?</p>			
<p><b>2.9</b> ¿Se tiene un programa de calibración de instrumentos de medición empleados en el laboratorio?</p> <p>a) ¿El equipo está identificado con el estatus de calibración?</p> <p>b) ¿Intervalos de calificación definidos.</p>			
<p><b>2.10</b> ¿Se tiene un listado del equipo relevante del laboratorio?</p>			
<p><b>2.11</b> ¿Hay programas de mantenimiento preventivo de equipo de laboratorio?</p> <p>a) Registros.</p>			
<p><b>2.12</b> ¿Existe documentación y registros de la calificación de equipo?</p> <p>a) Calificación de diseño.</p> <p>b) Calificación de instalación.</p> <p>c) Calificación operacional.</p> <p>d) Calificación de desempeño.</p>			
<p><b>2.13</b> ¿Se tienen bitácoras de uso de instrumentos y equipo?</p>			
<p><b>2.14</b> ¿Procedimientos de limpieza del equipo crítico utilizado en el laboratorio?</p>			
<p><b>3 Validación de procesos automatizados y seguridad de sistemas computarizados:</b>  (9.13), (9.13.1),( 9.13.2),(9.13.3),( 9.13.4),(9.13.4.1),( 9.13.4.2),( 9.13.4.2.1), (9.13.4.2.2), (9.13.4.2.3).</p>			
<p><b>3.2</b> ¿Existe evidencia documentada de la validación de sistemas computacionales que impactan en la calidad del producto?</p>			

<p><b>3.3</b> ¿La validación de sistemas computacionales incluye :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sistema de protección, integridad y respaldo de la información.</li> <li>b) El acceso controlado</li> <li>c) Los registros electrónicos generados y/o firmas electrónicas.</li> </ul>			
<p><b>3.4</b> ¿Las firmas electrónicas son únicas para cada persona e intransferibles?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>c) Fecha a partir de la cual las firmas electrónicas son vigentes.</li> <li>d) Las firmas electrónicas tienen un código de identificación y una contraseña.</li> </ul>			
<p><b>4 Estándares de referencia: Suministro, pureza y ensayo:</b> (13.12).</p>			
<p><b>4.2</b> ¿Existe un listado de los estándares de referencia?</p>			
<p><b>4.3</b> ¿Hay un procedimiento para el manejo, almacenamiento, vigencia, identificación de los estándares de referencia?</p>			
<p><b>4.4</b> ¿Los estándares secundarios son evaluados con estándares oficiales y tienen rastreabilidad?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ¿Hay procedimiento con las instrucciones necesarias para estandarizar?</li> </ul>			
<p><b>4.5</b> ¿Cómo se asigna la potencia y fecha de caducidad a cada estándar que es caracterizado en el laboratorio?</p>			
<p><b>5 Adecuabilidad de Sistemas Cromatográficos:</b> La Norma no tienen ningún punto que lo requiera</p>			
<p><b>5.2</b> ¿Existen procedimientos escritos que describan los métodos de análisis y equipos utilizados para la evaluación de los insumos?</p>			
<p><b>5.3</b> ¿Hay controles adecuados para los equipos utilizados en los análisis que garanticen calidad de las pruebas realizadas?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Pruebas de adecuabilidad de sistemas cromatograficos.</li> <li>b) ¿Se documenta en registros?</li> </ul>			

<p><b>6 Especificaciones y planes de muestreo:</b>  (5.7.1), ( 5.7.1.1), (5.7.1.1.1), (5.7.1.1.2),(5.7.1.1.3), (5.7.1.1.4), (5.7.1.1.5), (5.7.1.1.6),  (5.7.1.1.7), (5.7.1.1.8), (5.7.1.1.9), (5.7.1.1.10), (5.7.1.2), (5.7.1.2.1), (5.7.1.3), (5.7.1.3.1),  (5.7.1.3.1.1), ( (5.7.1.3.1.2), (5.7.1.3.1.3), (5.7.1.3.1.4), (5.7.1.3.1.5), (5.7.1.3.1.6),  (5.7.1.3.1.7), (5.7.1.3.1.8), (5.7.1.3.1.9), (10.1.3), 10.1.3.1), (10.1.3.2), (10.1.3.2.1), (10.1.3.3),  (10.1.3.3.1), (10.1.3.3.2), (10.1.3.3.3).</p>			
<p><b>6.2</b> ¿Se tienen procedimientos de muestreo y análisis para cada producto con criterios de aceptación definidos para asegurar cumplimiento con las especificaciones de producto terminado?</p>			
<p><b>6.3</b> ¿Se cuenta con especificaciones vigentes para los insumos, producto a granel y producto terminado?</p>			
<p><b>6.4</b> ¿Las especificaciones de materias primas, materiales de envase y materiales de empaque indican al menos lo siguiente?:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Descripción de los materiales: Nombre, código interno, referencia (FEUM).</li> <li>b) Fabricante aprobado para el fármaco.</li> <li>c) Fabricante aprobado del envase primario.</li> <li>d) Proveedor aprobado de los demás insumos.</li> <li>e) Una muestra de los materiales impresos.</li> <li>f) Instrucciones para el muestreo y pruebas a realizar.</li> <li>g) Los límites de aceptación para las determinaciones cuali y cuantitativas.</li> <li>h) Condiciones de almacenamiento.</li> <li>i) Periodo de re análisis y número de re análisis.</li> <li>j) Precauciones para el manejo del material.</li> </ol>			
<p><b>6.5</b> ¿Las Especificaciones para producto intermedio y producto a granel indican el tiempo y las condiciones de almacenamiento?</p>			

<p><b>6.6</b> ¿Las especificaciones de producto terminado indican al menos lo siguiente?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Nombre genérico del producto y código interno asignado.</li> <li>b) Fórmula del producto.</li> <li>c) Forma farmacéutica y envase primario.</li> <li>d) Instrucciones para el muestreo.</li> <li>e) Método de análisis.</li> <li>f) Límites de aceptación para las determinaciones cuali y cuantitativas.</li> <li>g) Condiciones de almacenamiento.</li> <li>h) Periodo de caducidad del producto.</li> <li>i) Precauciones para el manejo del producto.</li> </ul>			
<p><b>6.7</b> ¿Existen procedimientos aprobados para el muestreo de insumos para ser evaluados por Control de Calidad?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Muestras representativas de cada lote y partida.</li> <li>b) El número de contenedores a muestrear y la cantidad de material tomado de cada contenedor.</li> </ul>			
<p><b>6.8</b> ¿Se aplican 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?</p>			
<p><b>6.9</b> ¿Qué normas se utilizan para el plan de muestreo, cómo se asegura que las muestras son representativas del lote?</p>			
<p><b>6.10</b> ¿Para prevenir la introducción de contaminantes el procedimiento para realizar el muestreo de insumos considera la limpieza y/o sanitización de contenedores?</p>			
<p><b>6.11</b> ¿En el muestreo de insumos estériles se utiliza instrumental estéril y técnicas asépticas de muestreo?</p>			
<p><b>6.12</b> ¿Cuándo se toma muestra a distintos niveles, se analizan de manera independiente?</p>			
<p><b>7 Adherencia a métodos de análisis escritos:</b> (5.2.4), (5.11), (5.11.1).</p>			

<p><b>7.2</b> ¿Los métodos de análisis de insumos son aprobados y seguidos adecuadamente?</p> <p>a) ¿Hay controles de laboratorio para garantizar que los métodos analíticos aprobados no son modificados?</p> <p>b) ¿Si son modificados que acciones se toman para garantizar confiabilidad de resultados?</p>			
<p><b>7.3</b> ¿Se utilizan métodos farmacopeicas ó desarrollados internamente?</p>			
<p><b>8 Validación de métodos analíticos:</b> (9.11), (9.11.1), (9.11.2).</p>			
<p><b>8.2</b> ¿Existe un procedimiento con los criterios para validación de métodos analíticos?</p> <p>a) ¿Se tienen Protocolos y reportes de validación analítica?</p> <p>b) ¿Quiénes aprueban los reportes de validación?</p>			
<p><b>8.3</b> ¿Los protocolos de validación incluyen los parámetros a evaluar y sus criterios de aceptación?</p> <p>a) Exactitud.</p> <p>b) Precisión.</p> <p>c) Reproducibilidad.</p> <p>d) Linealidad.</p> <p>e) Limite detección.</p> <p>f) Límite de cuantificación.</p> <p>g) Robustez.</p>			
<p><b>8.4</b> ¿La evaluación de Robustez del método incluye la prueba de estabilidad de muestra y compatibilidad de filtros?</p>			
<p><b>8.5</b> ¿La validación de métodos analíticos es parte del Plan Maestro de Validación?</p>			
<p><b>8.6</b> ¿La validación de métodos analíticos se realiza conforme la FEUM?</p>			
<p><b>8.7</b> ¿Los métodos farmacopeicos son verificados para su aplicabilidad al producto e instalaciones?</p>			
<p><b>8.8</b> ¿Se tiene un programa para la validación de métodos analíticos?</p>			

<b>9 Sistema de control para implementar cambios en las operaciones del laboratorio:</b> (6.8.1), (6.8.2), (6.8.3), (6.8.4), (13.4)			
<b>9.2</b> ¿Se tiene un sistema de control de cambios de procesos, proveedores, sistemas críticos, sistemas computacionales, áreas, servicios, equipos, métodos analíticos? a) ¿Los cambios son autorizados por el Responsable Sanitario?			
<b>9.3</b> ¿El control de cambios incluye la revisión, evaluación de impacto y la aprobación del cambio propuesto por un comité técnico?			
<b>9.4</b> ¿Cuando se realicen cambios a los métodos analíticos se realiza una nueva validación?			
<b>9.5</b> ¿Los cambios en especificaciones, equipos, instrumentos son documentados en el sistema de control de cambios?			
<b>9.6</b> ¿Los cambios no planeados se manejan como desviaciones?			
<b>10 Investigación documentada de las discrepancias:</b> (6.6), (6.6.1), (6.6.2), (6.6.3), (13.16).			
<b>10.2</b> ¿El manejo de discrepancias en el laboratorio de Control de Calidad se realiza conforme el sistema de desviaciones?			
<b>10.3</b> ¿Se realiza la investigación de las causas de las discrepancias, se documenta?			
<b>10.4</b> ¿Se utilizan herramientas estadísticas para determinar la casusa raíz de la desviación?			
<b>10.5</b> ¿Se establecen acciones correctivas y preventivas CAPAs para las desviaciones detectadas en el laboratorio de control de calidad?			
<b>10.6</b> ¿El sistema de manejo de desviaciones permite evaluar la efectividad de las CAPAs establecidas?			
<b>10.7</b> ¿Hay un procedimiento para el manejo de los Resultados Fuera de Especificación (RFE)? a) ¿Cómo se evalúan los RFE? b) ¿Cómo se invalidan los RFE? c) ¿Quiénes pueden invalidar un RFE? d) ¿Se establecen acciones correctivas?			

<b>11 Registros analíticos completos de todas las pruebas:</b> (13.7), (13.7.1), (13.7.2), (13.7.3), (13.7.4), (13.7.5), (13.7.6), (13.7.7), (13.7.8), (13.7.9).			
<b>11.2</b> ¿Cuál es el sistema de manejo y control de resultados analíticos (datos crudos)? a) Incluyendo por ejemplo Cromatogramas y Espectrogramas.			
<b>11.3</b> ¿Cómo se asegura la integridad y rastreabilidad de los resultados analíticos?			
<b>11.4</b> ¿Los resultados son verificados por una segunda persona?			
<b>11.5</b> ¿Cómo y cuánto tiempo se archivan los resultados analíticos?			
<b>11.6</b> ¿Se tiene un procedimiento para el manejo y control de las bitácoras de registro? a) ¿El control asegura rastreabilidad y confiabilidad de la información? b) ¿Las bitácoras están paginadas?			
<b>11.7</b> ¿Existen bitácoras? para: a) Registro de muestras. b) Equipo (calibración, mantenimiento, limpieza). c) Estándares de referencia. d) Otras.			
<b>12 Muestras de retención:</b> (8.2.4.5), (8.2.4.6), (13.8).			
<b>12.2</b> ¿Se tiene instrucciones para manejo de las muestras de retención de producto terminado? a) Cantidad de muestra. b) Condiciones de almacenamiento. c) Tiempo de retención.			
<b>12.3</b> ¿El área para almacenar las muestras de retención cumple con las condiciones de almacenamiento establecidas en el marbete?			
<b>12.4</b> ¿La cantidad de muestra de retención es al menos el doble de la cantidad requerida para el análisis de producto terminado?			

<b>12.5</b> ¿Las muestras de retención conservarse cuando menos un año después de la fecha de caducidad del medicamento?			
<b>13 Programa de Estudios de Estabilidad:</b> (13.14).			
<b>13.2</b> ¿Se tiene un programa de Estudios de Estabilidad conforme la Norma Oficial vigente?			
<b>13.3</b> ¿Se tiene un procedimiento para establecer protocolos y reportes de Estudios de Estabilidad?			
<b>13.4</b> ¿El procedimiento de Estudios de Estabilidad establece los parámetros críticos a evaluar según la forma farmacéutica? a) Los intervalos de los análisis. b) Tiempos límite para realizar los análisis. c) Números de lotes por producto para cada estudio. d) Acciones en caso de resultados fuera de especificación.			
<b>13.5</b> ¿Las cámaras de almacenamiento de productos para estudios de estabilidad están validadas e identificadas adecuadamente? a) ¿Tienen alarmas (visual, auditiva, ambas)?			
<b>13.6</b> ¿Se monitorea regularmente la temperatura y la humedad de las cámaras? a) ¿Los termómetros y los higrómetros están calibrados?			
<b>13.7</b> ¿Cómo se almacenan los productos sensibles a la luz?			
<b>13.8</b> ¿Los métodos analíticos usados en los estudios de estabilidad están validados y son indicativos de estabilidad?			

**Elaboró:****Revisó:****Autorizó:**\_\_\_\_\_  
Nombre /Fecha\_\_\_\_\_  
Nombre /Fecha\_\_\_\_\_  
Nombre /Fecha

**TABLA 8. Requisitos de la NOM-059-SSA1-2013: Sistema de Calidad**

<p><b>1. Revisión Anual de Producto.</b></p>
<p><b>6.1.3</b> Los elementos mínimos que contendrá el sistema de gestión de calidad son:</p> <p><b>6.1.3.10</b> Revisión anual de producto.</p> <p><b>6.11</b> Revisión anual de producto.</p> <p><b>6.11.1</b> 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.</p> <p><b>6.11.2</b> Debe existir un registro de la revisión anual de cada producto, el cual debe contener al menos la siguiente información:</p> <p><b>6.11.2.1</b> Nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad.</p> <p><b>6.11.2.2</b> Número de lotes fabricados en el año, número de lotes aprobados con desviaciones o no conformidades y número de lotes rechazados.</p> <p><b>6.11.2.3</b> Resumen con los datos de las operaciones críticas, controles de proceso y producto terminado que permita el análisis de tendencias.</p> <p><b>6.11.2.4</b> 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.</p>
<p><b>2. Revisión de Quejas (de calidad y médicas).</b></p>
<p><b>5.6.3.13.5</b> Quejas, producto no conforme y retiro de producto del mercado.</p> <p><b>5.6.3.13.5.1</b> Descripción del sistema para el manejo de quejas, producto no conforme y retiro de producto del mercado.</p> <p><b>6.1.3</b> Los elementos mínimos que contendrá el sistema de gestión de calidad son:</p> <p><b>6.1.3.3</b> Quejas.</p> <p><b>6.4</b> Quejas.</p> <p><b>6.4.1</b> Debe existir un responsable de la gestión de quejas.</p> <p><b>6.4.2</b> Debe existir un procedimiento para el manejo de quejas, el cual debe incluir:</p> <p><b>6.4.2.1</b> La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.</p> <p><b>6.4.2.2</b> El proceso de investigación.</p> <p><b>6.4.2.3</b> Definición de las CAPA a realizar respecto al problema.</p> <p><b>6.4.2.4</b> La forma y el tiempo de respuesta al cliente, en su caso.</p> <p><b>6.4.2.5</b> Indicar en qué casos se procederá al retiro de producto de mercado y notificar a la Secretaría a través de la COFEPRIS.</p> <p><b>6.4.3</b> 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.</p> <p><b>6.4.4</b> Los registros de las quejas deben como mínimo contar con lo siguiente:</p> <p><b>6.4.4.1</b> Nombre del producto, presentación y número de lote.</p> <p><b>6.4.4.2</b> Cantidad involucrada.</p>

<p><b>6.4.4.3</b> Motivo.</p> <p><b>6.4.4.4</b> Nombre y localización de quien la genera.</p> <p><b>6.4.4.5</b> Resultado de la investigación.</p> <p><b>6.4.4.6</b> Acciones tomadas.</p> <p><b>6.4.5</b> Todas las quejas deben registrarse de forma cruzada con los reportes de investigación generados y hacer referencia a los correspondientes registros de lote involucrado.</p> <p><b>6.4.6</b> Se debe efectuar una revisión periódica de las quejas, para identificar problemas específicos o recurrentes y tomar las medidas necesarias.</p>
<p><b>3. Investigaciones y Discrepancias de fallas relacionadas a fabricación y análisis.</b></p>
<p><b>6.6</b> CAPA.</p> <p><b>6.6.1</b> 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.</p> <p><b>6.6.2</b> 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.</p> <p><b>6.6.3</b> Seguimiento y efectividad de las CAPA establecidas.</p>
<p><b>4. Control de Cambios.</b></p>
<p><b>6.8</b> Control de cambios.</p> <p><b>6.8.1</b> 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.</p> <p><b>6.8.2</b> Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.</p> <p><b>6.8.3</b> 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.</p> <p><b>6.8.4</b> Deberán dar seguimiento a la implementación de los cambios aprobados y asegurar su cierre de acuerdo a lo previamente establecido.</p>
<p><b>5. Proyectos de Mejora de Productos Comercializados</b></p>
<p><b>6.3.5</b> 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.</p> <p><b>6.4.6</b> Se debe efectuar una revisión periódica de las quejas, para identificar problemas específicos o recurrentes y tomar las medidas necesarias.</p>
<p><b>6. Reproceso y Retrabajo</b></p>
<p><b>6.5</b> Manejo de producto fuera de especificaciones o no conforme.</p> <p><b>6.5.1</b> Los productos en cualquiera de sus etapas que no cumplan las especificaciones</p>

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.

## **7. Devoluciones de producto.**

### **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.

## **8. Rechazos.**

<p><b>5.6.3.11.3.2</b> Directrices para el manejo de materiales y productos rechazados.</p> <p><b>6.5.10</b> 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.</p> <p><b>8.2.3.5</b> 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.</p> <p><b>10.1.1.10</b> Los insumos rechazados, deben ser identificados y segregados para prevenir su uso en la fabricación.</p>
<p><b>9. Fallas en Estabilidades</b></p>
<p><b>13.14</b> Se deben realizar los estudios de estabilidad, de conformidad con la norma oficial mexicana correspondiente.</p> <p><b>13.16</b> Debe existir un procedimiento que indique las acciones a seguir en el caso de resultados analíticos fuera de especificaciones.</p>
<p><b>10. Cuarentena de Producto.</b></p>
<p><b>5.6.3.11.3.1</b> Directrices para el manejo de materias primas, materiales de empaque, producto a granel, producto terminado incluyendo muestreo, cuarentena, liberación y almacenamiento.</p> <p><b>6.5.1</b> 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.</p> <p><b>10.1.1.9</b> Los insumos cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en cuarentena, para su reanálisis o disposición final.</p> <p><b>10.1.3.1</b> 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.</p> <p><b>10.2.22</b> El producto terminado se considera en cuarentena hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por la Unidad de Calidad.</p>
<p><b>11. Validación.</b></p>
<p><b>5.6.3.11.2</b> Descripción de la política para la validación de procesos.</p> <p><b>5.12.3.3</b> Calificación de equipos y sistemas y validación de procesos.</p> <p><b>13.4</b> Los métodos analíticos deben estar validados, cuando se realicen cambios en la metodología se debe realizar una nueva validación.</p> <p><b>9. Validación y calificación</b></p> <p><b>9.1</b> Generalidades.</p> <p>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.</p> <p><b>9.2</b> Impacto de la validación.</p> <p>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</p>

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.

**12. Formación y calificación de personal en las funciones de la unidad de control de calidad.****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.

**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.

### **13. Liberación de lotes**

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.

LISTA DE VERIFICACIÓN DE AUTOINSPECCIÓN			
<b>Sistema auditado:</b> SISTEMA DE CALIDAD	<b>Código:</b>	<b>Fecha:</b>	
<b>Grupo Auditor:</b> <b>Líder auditor:</b>	<b>Audidores:</b>		
<b>Criterio de auditoría:</b> NOM-059-SSA1-2013 Las Buenas Prácticas de Manufactura			
REQUISITO	Si	No	Evidencia/Comentario
<b>1 Revisión Anual de Producto:</b> (6.1.3), (6.1.3.10), (6.11), (6.11.1), (6.11.2), (6.11.2.1), (6.11.2.2), (6.11.2.3), (6.11.2.4).			
<b>1.1</b> ¿Existe un procedimiento para realizar la revisión anual de producto? a) Programa anual			
<b>1.2</b> ¿Existen Reportes de la Revisión Anual (RAP) de cada Producto? Incluye: a. Número de lotes fabricados: b. Número de lotes aprobados c. Número de lotes aprobados con desviación d. Número de lotes rechazados			
<b>1.3</b> ¿El RAP incluye la investigación y conclusiones de las acciones involucradas en desviaciones, resultados fuera d especificación, controles de cambio, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado?			
<b>1.4</b> ¿El Reporte Anual de Producto incluye análisis de tendencias de los parámetros críticos de proceso y producto?			
<b>2 Revisión de Quejas (de calidad y médicas):</b> (6.1.3), (6.1.3.3), (6.4), (6.4.1), (6.4.2), (6.4.2.1), (6.4.2.2), (6.4.2.3), (6.4.2.4), (6.4.2.5), (6.4.3), (6.4.4), (6.4.4.1), (6.4.4.2), (6.4.4.3), (6.4.4.4), (6.4.4.5), (6.4.4.6), (6.4.5), (6.4.6).			

<p><b>2.1</b> ¿Existe un procedimiento para el manejo de quejas? Incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) El proceso de investigación.</li> <li>b) Definición de las CAPAs (Acciones Correctivas y Acciones Preventivas) a realizar respecto al problema.</li> <li>c) La forma y el tiempo de respuesta al cliente.</li> </ul>			
<p><b>2.2</b> ¿El manejo de quejas indica las responsabilidades y acciones a tomar para los diferentes tipos de quejas?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Quejas médicas.</li> <li>b) Quejas Técnicas.</li> </ul>			
<p><b>2.3</b> ¿El procedimiento indica cómo proceder si derivado de una queja es necesario el Retiro de producto del Mercado? ¿Se considera la notificación a COFEPRIS?</p>			
<p><b>2.4</b> ¿La investigación de una queja de un lote de producto defectuoso incluye la evaluación a otros lotes con el fin de determinar si éstos también están afectados?</p>			
<p><b>2.5</b> ¿Los registros de las quejas incluyen información relevante del motivo y producto involucrado en la queja?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Producto.</li> <li>b) Cantidad involucrada.</li> <li>c) Motivo.</li> <li>d) Nombre y localización de quien la genera.</li> <li>e) Resultado de la investigación.</li> <li>f) Acciones tomadas.</li> </ul>			
<p><b>2.6</b> ¿Se realiza una revisión periódica de las quejas con análisis de tendencias, para identificar problemas específicos o recurrentes y tomar las medidas necesarias?</p>			
<p><b>3 Investigaciones y Discrepancias de fallas relacionadas a fabricación y análisis:</b> (6.6), (6.6.1), (6.6.2), (6.6.3).</p>			
<p><b>3.1</b> ¿Existe un procedimiento para la implementación de acciones correctivas y/o preventivas CAPAs?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Define responsables.</li> <li>b) Fechas compromiso.</li> </ul>			

3.2 ¿Hay un seguimiento adecuado que demuestre y efectividad del sistema de CAPAs?			
3.3 ¿El alcance del sistema de CAPAS incluye quejas, devoluciones, fuera de especificaciones, auditorías?			
3.4 ¿La investigación de desviaciones se hace a través de herramientas estadísticas para determinar causa raíz?			
<b>4 Control de Cambios:</b> (6.8.1), (6.8.2), (6.8.3), (6.8.4).			
4.1 ¿Existe un procedimiento que describa el proceso de Control de Cambios? Incluye a) Evaluación del Cambio. b) Descripción o clasificación de los cambios en cuanto a su impacto.			
4.2 El procedimiento de Control de Cambios incluye en el alcance el manejo adecuado de cambios en: a) Procesos b) Proveedores c) Sistemas críticos d) Sistemas computacionales e) Áreas f) Servicios g) Equipos h) Métodos analíticos, especificaciones, documentación, i) Disposiciones regulatorias y calidad del producto.			
4.3 ¿El sistema de Control de Cambios asegura la revisión, evaluación y aprobación del Cambio?			
4.4 ¿El sistema de control de cambios es efectivo? a) Seguimiento la implementación de los cambios aprobados.			
4.5 ¿El sistema permite asegurarse el cierre del Cambio de acuerdo a lo planeado?			
<b>5 Proyectos de Mejora de Productos Comercializados:</b> (6.3.5).			

<p><b>5.1</b> ¿Existe un sistema documentado de trabajo para establecer proyectos de mejora de productos comercializados?</p>			
<p><b>5.2</b> ¿Cuál es la base de información o los elementos del sistema que desencadenan los proyectos de mejora?</p>			
<p><b>5.3</b> ¿Se establecen de manera consistente proyectos de mejora de los todos los productos comercializados?</p>			
<p><b>6 Reprocesos y Retrabajos:</b> (6.5), (6.5.1), (6.5.2), (6.5.3), (6.5.4), (6.5.5), (6.5.6), (6.5.7), (6.5.8) 6.5.9, (6.5.10), (6.5.11), (6.5.12), (6.5.13).</p>			
<p><b>6.1</b> ¿Hay un procedimiento de cómo manejar los productos en cualquiera de sus etapas que no cumplan las especificaciones establecidas? a) Retención temporal. b) Cuarentena</p>			
<p><b>6.2</b> ¿Se emite un reporte de desviación para definir si un producto puede ser reacondicionado, recuperado, reprocesado, retrabajado o rechazado?</p>			
<p><b>6.3</b> ¿Existe un procedimiento que describa las acciones a tomar en los casos de reacondicionado, recuperado, reproceso o retrabajo de lotes? a) Se emite una orden e instrucciones de retrabajo, recuperación o reproceso específico para cada lote.</p>			
<p><b>6.4</b> ¿Cuál es el sistema de lotificación para productos reprocesados? b) Se asigna un número de lote diferente al del lote original, c) Es autorizado por el Responsable Sanitario.</p>			
<p><b>6.5</b> ¿El procedimiento establece que los reprocesos en medicamentos se permiten por una sola ocasión?</p>			
<p><b>6.6</b> ¿Si la causa que originó el reproceso es repetitiva, el proceso debe ser validado? a) ¿Hay evidencia de la validación?</p>			

<p><b>6.7</b> ¿El procedimiento de manejo de retrabajos, recuperación o reacondicionado de producto establece que estos procesos deben ser autorizados por el Responsable Sanitario?</p>			
<p><b>6.8</b> ¿El procedimiento indica que sólo es permitida recuperación de producto en envase primario en formas farmacéuticas sólidas?</p>			
<p><b>6.9</b> ¿Para los productos estériles dosificados en su envase primario está prohibido el retrabajo o el reproceso?</p>			
<p><b>6.10</b> ¿Los lotes recuperados, reprocesados o retrabajados son evaluados por control de calidad? a) ¿Hay evidencia que demuestre el cumplimiento de las especificaciones del proceso original?</p>			
<p><b>6.11</b> ¿Los lotes reprocesados o retrabajados son sometidos estudios de estabilidad?</p>			
<p><b>6.12</b> ¿El proceso de la liberación de un lote retrabajado, recuperado o reprocesado es autorizada por el Responsable Sanitario?</p>			
<p><b>7 Devoluciones de producto:</b> (11.) (11.1), (11.2), (11.2.1), (11.2.2), (11.2.2.1), (11.2.2.2), (11.2.2.3), (11.2.2.4), (11.2.2.5).</p>			
<p><b>7.1</b> ¿Hay un procedimiento para el manejo de devolución de producto terminado? a) ¿El producto es puesto en cuarentena? b) ¿La unidad de Calidad dictamina la disposición final del producto devuelto?</p>			
<p><b>7.2</b> ¿Se establece que no está permitida la recuperación, ni el retrabajo ni el reproceso de productos devueltos?</p>			
<p><b>7.3</b> ¿Se hace un análisis de tendencia de causas de devolución de producto terminado?</p>			
<p><b>7.4</b> ¿Si la devolución de producto es por problemas de calidad se maneja de acuerdo al proceso de quejas?</p>			
<p><b>8 Rechazos:</b> (5.6.3.11.3.2), (6.5.10), (8.2.3.5), (10.1.1.10).</p>			

<b>8.1</b> ¿Hay procedimiento y registros del manejo de materiales y productos rechazados?			
<b>8.2</b> ¿Los materiales y productos rechazados son almacenados en áreas segregadas e identificadas?			
<b>8.3</b> ¿Cuáles son los controles para prevenir el uso de productos rechazados?			
<b>9 Fallas en estabilidades:</b> (13.16).			
<b>9.1</b> ¿Existe un procedimiento que indique las acciones a seguir en el caso de resultados analíticos fuera de especificaciones?			
<b>10 Cuarentena de producto:</b> (5.6.3.11.3.1), (6.5.1), (10.1.1.9), (10.1.3.1), (10.2.22).			
<b>10.1</b> ¿Hay directrices para el manejo de materias primas, materiales de empaque, producto a granel, producto terminado incluyendo muestreo, cuarentena, almacenamiento y liberación?			
<b>10.2</b> ¿Los productos que no cumplen las especificaciones establecidas o son fabricados fuera de los procedimientos establecidos? a) Son identificados y colocados en retención temporal o de cuarentena b) Son muestreados y analizados c) Dictaminados por la Unidad de Calidad			
<b>10.3</b> ¿Se colocan en cuarentena para reanálisis o disposición final los insumos cuya vigencia de aprobación ha terminado?			
<b>11 Validación:</b> (5.6.3.11.2), (5.12.3.3), (13.4), (9.), (9.1), (9.2), (9.3), (9.4), (9.4.1), (9.4.2), (9.4.2.1), (9.4.2.2), (9.4.2.3), (9.4.2.4), (9.4.2.5), (9.4.2.6), (9.4.2.7), (9.4.2.8), (9.4.2.9), (9.4.2.10), (9.4.2.11), (9.4.2.12), (9.4.2.13), (9.4.2.14), (9.4.2.15), (9.4.2.16), (9.4.2.17), (9.5), (9.5.1), (9.6), (9.6.1), (9.6.2), (9.6.3), (9.6.4), (9.6.5), (9.6.5.1), (9.7), (9.7.1), (9.7.1.1), (9.7.1.2), (9.7.1.3), (9.7.2), (9.7.2.1), (9.7.2.2), (9.7.2.3), (9.8), (9.8.1), (9.9), (9.9.1), (9.10), (9.10.1), (9.10.2), (9.10.2.1), (9.10.3), (9.10.4), (9.10.5), (9.10.6), (9.10.7), (9.11), (9.11.1), (9.11.2), (9.12), (9.12.1), (9.12.2), (9.13), (9.13.1), (9.13.2), (9.13.3), (9.13.4), (9.13.4.1), (9.13.4.2), (9.13.4.2.1), (9.13.4.2.2), (9.13.4.2.3), (9.14), (9.14.1), (9.14.2), (9.15), (9.15.1).			

<p><b>11.1</b> ¿Se tienen un Plan Maestro de Validación?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Establece la Política de validación, el alcance, las responsabilidades y las prioridades de la calificación y validación.</li> <li>b) Estructura organizacional para las actividades de validación.</li> <li>c) Responsabilidades y Comité de validación.</li> <li>d) Formatos o referencia cruzada a protocolos y reportes.</li> <li>e) Matriz de capacitación y calificación.</li> <li>f) Control de cambios.</li> <li>g) Referencia a documentos aplicables.</li> <li>h) Plan escrito de las actividades de calificación y validación.</li> <li>i) Autorizado por el Responsable Sanitario,</li> <li>j) Listado de las instalaciones, equipos, sistemas, métodos y procesos a calificar y/o validar.</li> <li>k) Programa de actividades, se actualiza con la frecuencia requerida.</li> </ul>			
<p><b>11.2</b> ¿Se establece por escrito utilizar la gestión de riesgos como una herramienta para establecer el alcance de la calificación y validación?</p>			
<p><b>11.3</b> ¿Se considera en el alcance de la calificación de equipos y sistemas y validación de procesos los siguientes elementos?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Métodos analíticos.</li> <li>b) Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.</li> <li>c) Sistemas críticos.</li> <li>d) Equipo de producción y acondicionamiento.</li> <li>e) Procesos o métodos de limpieza.</li> <li>f) Procesos de producción y acondicionamiento.</li> </ul>			
<p><b>11.4</b> ¿Hay procedimientos para la validación de los métodos analíticos?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Se realiza nueva validación por cambios en la metodología</li> <li>b) La validación es conforme a FEUM y suplementos.</li> </ul>			

<p><b>11.5</b> ¿Cuáles son los criterios de validación cuando se utilizan métodos farmacopéicos?</p> <p>a) Verificación del sistema y aplicación al producto</p>			
<p><b>11.6</b> ¿Se cuenta con protocolos de calificación y validación?</p> <p>a) Se especifica cómo se realizará la calificación y validación.</p> <p>b) Las etapas críticas.</p> <p>c) Criterios de aceptación.</p> <p>d) Cualquier cambio al protocolo durante la ejecución debe documentarse y justificarse.</p>			
<p><b>11.7</b> ¿Los Reportes de calificación y validación muestran la rastreabilidad al protocolo correspondiente?</p> <p>a) Incluyen los resultados obtenidos.</p> <p>b) Las desviaciones observadas y conclusiones.</p>			
<p><b>11.8</b> ¿La calificación del sistema HVAC considera los siguientes parámetros?</p> <p>a) Temperatura y Humedad Relativa de las áreas que alimenta.</p> <p>b) Volumen de inyección y extracción de aire. Diferenciales de presión entre las áreas, número de cambios de aire.</p> <p>c) Conteo de partículas.</p> <p>d) Flujos de aire.</p> <p>e) Niveles de limpieza.</p> <p>f) Velocidad de flujo.</p> <p>g) Pruebas de integridad de los filtros HEPA.</p>			

<p><b>11.9</b> ¿La calificación incluye las siguientes etapas?:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Calificación de diseño con base a requerimientos de usuario.</li> <li>b) Calificación de instalación con base en los requisitos del fabricante.</li> <li>c) Calificación de operación basada en las condiciones e intervalos de operación establecidas por el fabricante y usuario.</li> <li>d) 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.</li> </ul>			
<p><b>11.10</b> ¿Se establece por escrito que no se puede continuar con la siguiente etapa de calificación, sin antes haber concluido satisfactoriamente la anterior?</p>			
<p><b>11.11</b> ¿La calificación de los sistemas de agua para uso farmacéutico se realizarse conforme a la FEUM y sus suplementos?</p>			
<p><b>11.12</b> ¿Los métodos utilizados para la limpieza de equipos utilizados en la fabricación están validados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sanitización.</li> <li>b) Esterilización.</li> <li>c) Descontaminación.</li> </ul>			
<p><b>11.13</b> ¿Los métodos analíticos utilizados en la validación de limpieza están validados?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Se considera la técnica de muestreo.</li> <li>b) El método es adecuado para detectar contaminantes o trazas.</li> </ul>			
<p><b>11.14</b> ¿Están validados los procedimientos de limpieza de las superficies que estén en contacto con el producto?</p>			
<p><b>11.15</b> ¿Cuál es el criterio para validar procedimientos de limpieza de equipos que procesan varios productos?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Producto representativo</li> <li>b) Peor de los casos.</li> </ul>			
<p><b>11.16</b> El criterio de selección considera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Solubilidad y dificultad de limpieza.</li> </ul>			

<p><b>11.17</b> ¿El cálculo de los límites residuales se realiza con base a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Concentración.</li> <li>b) Toxicidad.</li> <li>c) Estabilidad.</li> </ul>			
<p><b>11.18</b> ¿El criterio de la validación de limpieza establece que debe realizarse en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios?</p>			
<p><b>11.19</b> ¿Existe evidencia escrita de la vigencia de la limpieza de los equipos de fabricación, accesorios, utensilios y todas las tuberías está apoyada en los resultados de la validación?</p>			
<p><b>11.20</b> ¿Existe un listado de los sistemas computacionales que impactan en la calidad del producto?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ¿Están validados?</li> </ul>			
<p><b>11.21</b> ¿Hay un procedimiento y evidencia que se cuenta con un sistema de protección, integridad y respaldo de la información?</p>			
<p><b>11.22</b> ¿El acceso a los sistemas computacionales es controlado?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) ¿Firmas electrónicas por cada persona intransferibles?</li> <li>b) Se establece la fecha a partir de la cual las firmas electrónicas son vigentes y equivalentes a las firmas autógrafas.</li> </ul>			
<p><b>11.23</b> ¿Están validados los sistemas que generan registros que son creados, modificados, mantenidos, archivados, recuperados y/o transmitidos a través de sistemas electrónicos?</p>			
<p><b>11.24</b> ¿Las firmas electrónicas cuentan con un código de identificación y una contraseña?</p>			
<p><b>11.25</b> ¿Existen criterios adecuados para determinar el tipo de validación a ejecutar?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Concurrente.</li> <li>b) Prospectiva.</li> <li>c) Retrospectiva.</li> </ul>			

<p><b>11.26</b> ¿En la validación de procesos asépticos se valida cada una de las operaciones unitarias involucradas de forma independiente y se confirma en conjunto?</p>			
<p><b>11.27</b> ¿Están documentados los criterios para comercializar los lotes producidos con fines de validación de proceso?</p>			
<p><b>11.28</b> ¿Para la validación prospectiva se considera la aplicación en tres lotes consecutivos a escala industrial?</p>			
<p><b>11.29</b> ¿Hay procedimientos con criterios claros para el mantenimiento del estado validado?</p>			
<p><b>11.30</b> ¿Cuál es la frecuencia de revisión del estado validado?</p> <p>a) Se realiza una evaluación de análisis de riesgo.</p> <p>b) Revisión a las instalaciones, sistemas, equipos y procesos.</p>			
<p><b>11.31</b> ¿En los criterios de validación se considera una nueva calificación y/o validación cuando un cambio afecte la calidad o características del producto?</p> <p>a) ¿El criterio está documentado en un procedimiento?</p>			
<p><b>12 Formación y calificación de personal en las funciones de la Unidad de Control de Calidad:</b>  (7.1), (7.1.1), (7.1.2), (7.1.3), (7.1.4), (7.1.5), (7.1.6), (7.1.7), (7.1.8), (7.1.9), (7.1.10), (7.1.11), (7.1.12), (7.1.13), (7.1.14), (7.1.15), (7.1.15.1).</p>			
<p><b>12.1</b> ¿Existen descripciones de funciones y responsabilidades para todo el personal que interviene en la fabricación de productos?</p>			
<p><b>12.2</b> ¿Hay un sistema de selección, capacitación, evaluación y calificación?,</p> <p>a) El sistema garantiza 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.</p>			

<p><b>12.3</b> ¿Existen procedimientos que describan la capacitación continua en aspectos de BPF para el personal?  m) Programa.  n) Registros.</p>			
<p><b>12.4</b> ¿El Responsable Sanitario ocupa el mayor nivel jerárquico de la Unidad de Calidad y reportar a la máxima autoridad de la organización?</p>			
<p><b>12.5</b> ¿Hay descripción, responsabilidades y perfil de cada puesto?  a) Son congruentes a las operaciones y a la aplicación de las BPF.</p>			
<p><b>12.6</b> ¿Hay un programa anual de capacitación que incluya temas de BPF, operaciones específicas al puesto, higiene y seguridad?  a) Hay evidencia de la capacitación.</p>			
<p><b>12.7</b> ¿La capacitación incluye temas específicos para personal que trabaja en áreas de riesgo de contaminación, o manipulación de materiales o productos altamente activos, tóxicos o sensibles?</p>			
<p><b>12.8</b> ¿Hay evidencia que el personal que ejerza cargos de responsabilidad tiene la formación y conocimiento técnico-científico?  a) ¿Experiencia práctica en la fabricación, control y aseguramiento de la calidad de los medicamentos?</p>			
<p><b>13 Liberación de lotes:</b>  (12.1), (12.1.1), (12.2), (12.2.1), (12.2.2), (12.2.3), (12.2.4), (12.3).</p>			
<p><b>13.1</b> ¿Existen instrucciones escritas para la liberación de producto terminado?  a) ¿Solo personal calificado de la Unidad de Calidad puede aprobar o rechazar producto?</p>			
<p><b>13.2</b> ¿En el proceso de liberación de cada lote de producto terminado se verifica el cumplimiento de las especificaciones establecidas?</p>			

<p><b>13.3</b> ¿Hay evidencia escrita que durante el proceso de liberación de producto se realizan las siguientes actividades:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Revisión de los procedimientos de producción y sus registros.</li> <li>b) Revisión de procedimientos de acondicionamiento y sus registros</li> <li>c) Revisión de los resultados analíticos</li> </ul>			
<p><b>13.4</b> El procedimiento de liberación de producto terminado incluye:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Revisión de cambios que impacten al lote que va a ser liberado.</li> <li>b) Revisión de los resultados del monitoreo ambiental que pudieran impactar al lote que va a ser liberado.</li> <li>c) Revisión de reportes de desviación.</li> </ul>			

**Elaboró:****Revisó:****Autorizó:**


---

 Nombre /Fecha

---

 Nombre /Fecha

---

 Nombre /Fecha

## 6. ANALISIS DE INFORMACIÓN

Con base al modelo propuesto para la inspección por sistemas de la FDA (por sus siglas en inglés Food and Drug Administration) se construyeron 6 tablas identificando los requisitos de la NOM 059 que corresponden a cada uno de los sistemas de fabricación. Para la identificación se tomaron como referencia algunos elementos clave de Buenas Prácticas de Fabricación.

Analizando las tablas de requisitos de los seis sistemas se puede observar que hay 4 procesos recurrentes en todos los sistemas:

- Proceso de calificación y capacitación de personal.
- Proceso de validación.
- Proceso de control de cambios.
- Proceso de manejo de desviaciones y la investigación de fallas relacionadas a la fabricación y análisis.

Cabe señalar que estos son algunos de los procesos que forman parte del Sistema de Calidad y de acuerdo al modelo propuesto este sistema incluye a los otros sistemas (Instalaciones y Equipo, Materiales, Producción, Acondicionamiento y Laboratorio de Control de Calidad), esto nos confirma el modelo propuesto por sistemas (ver Figura 5) y la interrelación estrecha que existe entre todos los sistemas.

Como se mencionó en el numeral 4.1, uno de los elementos que forman parte de un proceso es el factor humano el cual debe tener el conocimiento, la capacitación y la experiencia para realizar su labor. La NOM-059-SSA1-2013 en su numeral 7.0 menciona que “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”, esto explica porque en la lista de verificación de cada sistema se debe revisar el grado de cumplimiento a los requisitos relacionados con la selección del personal, formación académica, conocimientos y experiencia requeridos conforme el perfil y descripción de puesto así como el cumplimiento a los programas de capacitación incluyendo inducción, entrenamiento y capacitación continua, entre otros.

Otro proceso relevante y presente en todos los sistemas de fabricación es la validación, esta nos permite asegurar la calidad de los medicamentos a través de la ejecución de la calificación de los elementos que conforman los procesos, sistemas o métodos, como calificación de equipo, instalaciones, personal, sistemas críticos, validación de procesos de producción y acondicionamiento, así como la validación de métodos analíticos y de procesos de limpieza. Es por esto que en las listas de verificación se deben incluir los puntos de revisión de calificación y/o validación correspondientes cada uno de los sistemas de fabricación, de tal forma que el auditor pueda verificar y/o concluir si los procesos, sistemas o métodos relacionados con la fabricación de los medicamentos mantienen su funcionalidad, consistencia y robustez.

Una vez que los elementos relacionados con la fabricación de medicamentos han sido validados y para asegurar que se mantiene el estado validado toma un papel significativo el proceso de control de cambios que es otro de los procesos relevantes que debe ser revisado y por tanto incluido en las listas de verificación. La revisión de este proceso permitirá al auditor evaluar si los cambios propuestos que pudieran impactar a la calidad de producto son manejados oportuna y correctamente considerando la revisión, evaluación y aprobación antes de su implementación, de tal forma que el auditor debe revisar si el control de los cambios

relacionados con los procesos, proveedores, sistemas críticos, sistemas computacionales, áreas, servicios, equipos, métodos analíticos y especificaciones se realiza conforme los requisitos establecidos.

Por último el otro proceso recurrente en todos los sistemas de fabricación es el manejo de desviaciones el cual permite asegurar que las desviaciones a procesos y sistemas relacionados con la Buenas Prácticas de Fabricación son investigadas, evaluadas y se sobre todo que se establezcan acciones correctivas y preventivas efectivas para favorecer o contribuir a la mejora continua.

El modelo de inspección por sistemas establece que para cada inspección dependiendo del objetivo y alcance se deben cubrir al menos 2 sistemas de la inspección sin embargo siempre se deberá incluir el Sistema de Calidad, como se mostró en el análisis previo este sistema está formado por los procesos que nos permiten asegurar entre otros, que los productos son diseñados, fabricados y controlados, de acuerdo con los estándares y atributos de calidad previamente definidos y bajo procesos validados de acuerdo a los requisitos y estándares de Buenas Prácticas de Fabricación, Buenas Prácticas de Laboratorio y Buenas Prácticas de Documentación.

## **7. CONCLUSIONES**

En el presente trabajo se desarrollo la propuesta de aplicar el modelo de inspección por sistemas (FDA) en las auditorías internas o auto-inspecciones para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos establecidas en la NOM-059-SSA1-2013.

Por su naturaleza holística, el enfoque propuesto de evaluar el cumplimiento de BPF a través de auditorías internas utilizando el modelo de sistemas nos ofrece la posibilidad de una cobertura

más amplia y completa que podría contribuir a optimizar el uso de los recursos disponibles y en consecuencia hacer más eficiente el proceso de auditoría.

Con el modelo de inspección por sistemas se propone que se pueden cubrir 2 o más sistemas y se tiene la opción de incluir varios sistemas dependiendo el objetivo de la auditoría. Es importante resaltar que al evaluar el cumplimiento de BPF por sistemas se está evaluando a la vez todos los elementos que forman parte de los procesos que constituyen el sistema en particular.

La preparación de las listas de verificación por cada sistema permite cierta flexibilidad ya que las listas pueden ajustarse y enfocarse por sistemas tomando en cuenta el objetivo, alcance, grado de profundidad y/o detalle requerido.

Se realizó una descripción de cada uno de los sistemas de fabricación de medicamentos y con base a esta se seleccionaron los elementos de Buenas Prácticas de Fabricación que deben incluirse en las listas de verificación conforme a los requisitos establecidos en la NOM-059-SSA1-2013.

#### PROSPECTIVAS

Para ejemplificar la aplicación del modelo de los 6 sistemas al cumplimiento de los requisitos de la NOM-059-SSA1-2013 se desarrollaron las listas de verificación presentadas anteriormente, cumpliendo así uno de los objetivos del presente trabajo. Sin embargo para los siguientes productos:

- Biológicos y Biotecnológicos
- Hemoderivados

- Productos Biotecnológicos
- Gases Medicinales
- Medicamentos en investigación

Se deja para un trabajo futuro explorar la aplicación de la metodología utilizada considerando que también se pueden desarrollar las listas de verificación por sistemas para cada uno de ellos con base a los requisitos establecidos de Buenas Prácticas de Fabricación ya que para todos estos productos se pueden aplicar los sistemas descritos tomando en cuenta la particularidad y características específicas de estos medicamentos.

- ✓ Sistema de Instalaciones y Equipo
- ✓ Sistema de Materiales
- ✓ Sistema de Producción
- ✓ Sistema de Acondicionamiento
- ✓ Sistema de Laboratorio de Control de Calidad
- ✓ Sistema de Gestión de Calidad

Finalmente podemos concluir que la importancia del ejercicio de auditoría interna ó autoinspección es uno de los procesos del Sistema de Calidad que además de verificar el cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación contribuye a proteger al paciente y asegurar que cuentan con medicamentos de calidad.

## 8. REFERENCIAS

Archambeau, S. (2005). *Best practices in Quality and Compliance Management*.

Arter, D. (1992). *Demystifying the ISO 9000/Q90 Series Standards*. ASQ Quality Progress, p. 65

Arter, D. (2000). *Beyond Compliance*. ASQ Quality Press, p58

Arter, D. (2003). *Auditorías de calidad para la mejora de la productividad*. Wisconsin: ASQ Quality Press

Begg, D., Snape T. (2003) *Vendor & contractor auditor training*. Mississauga Canadá.

COFEPRIS (2010). *Atribuciones, Funciones y Características de la COFEPRIS*.

Recuperado el 11 de noviembre de 2014.

<http://www.cofepris.gob.mx/cofepris/Paginas/AtribucionesFuncionesYCaracteristicas.aspx>

COFEPRIS (2010). *Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013. Las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos*.

Recuperado el 25 de noviembre de 2014

<http://www.cofepris.gob.mx/MJ/Paginas/NormasPorTema/Medicamentos.aspx>

International Organization on Harmonization of Technical Requirements for Registration

of Pharmaceuticals for Human Use (2008). *ICH Harmonised Tripartite Guideline*

*Pharmaceutical quality system Q10*.

Recuperado el 25 de noviembre de 2014

[http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q10/Step4/Q10_Guideline.pdf)

Food and Drug Administration. (2014) *Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulation*, September 2006.

Recuperado el 18 agosto de 2015.

<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm070337.pdf>

Food and Drug Administration. (2014). *Compliance Program Guidance Manual Program*. Program No. 7356.002. *Drug Manufacturing Inspections*. January 2002.

Recuperado el 18 agosto de 2015

<http://www.fda.gov/downloads/iceci/compliancemanuals/complianceprogrammanual/ucm125404.pdf>

Malsbury, J. *Audits that make a difference*. ASQ 53rd Annual Quality Congress Proceedings.

Rusell, J.P. (2007). *The Internal Auditing Pocket Guide*. Wisconsin: ASQ Quality Press .

Rusell, J.P. (2010). *The process auditing and techniques guide*. Wisconsin: ASQ Quality Press.

Shipley, D. (July 2003). *ISO 9000 Makes integrated systems user friendly*. ASQ Quality

Progress