



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

División de Estudios de Posgrado e Investigación.

**Comparación la Normatividad en Buenas
Prácticas de Fabricación**

Tesis para obtener:

Especialización en Desarrollo Farmacéutico

Presenta:

Q.F.B. MIRYAM MARGARITA RUIZ GARNICA

México, D.F.

2009



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.

*A Jan por tu amor incondicional, tu paciencia y el tiempo robado
para poder concluir este proyecto.*

*A Gerardo Borbolla por que siempre has creído que puedo lograr lo que
me proponga . . . por tu fe en mi.*

*A Helen por la cordura y coherencia que aportas a mi vida y tu apoyo
incondicional.*

Mi agradecimiento a:

A mi directora de tesis; Socorro Alpizar, y mis sinodales; Vicente Hernández, José Luis Trejo, Juan Carlos Vázquez y Elizabeth Sánchez, por su paciencia y apoyo en este proyecto.

A mi familia Garnica y mi familia Ruiz por su apoyo, cariño a lo largo de mi vida.

A mis maestros de la Especialización en Desarrollo Farmacéutico por sus enseñanzas y paciencia.

A Claudia, Hanne, Bit, Ros, Carlos Roth, Oso, Cike, Beto, Lalo Pedraza, Austin, Atziri, Stef, Samuel, Woody, Fabiola, Felipe, Yacir por ser únicos en su tipo, maravillosos y grandes amigos, los quiero mucho.

A Dulce, Iris, Norma, Soco, Silvia, Elvia, Nancy y Rodrigo por sus enseñanzas que me han hecho la profesional que soy pero sobretodo por su cariño y amistad

A Crisitane, Renee, Verónica, Maritza, Yuliya, Daniela, Rich, Steve, Jennie, Dimka, Janet, Fraidianmie y mis Directores Técnicos en Latinoamérica, por enseñarme de Asuntos Regulatorios y Normatividad Internacional.

Contenido

Contenido	4
Resumen	6
1. Introducción	7
2. Marco Teórico de las Buenas Prácticas de Fabricación.....	11
3. Marco Legal de las Buenas Prácticas de Fabricación.....	13
4. Objetivo:	17
5. Metodología:	18
6. Definiciones	20
6.1.Definición de BPF y Aseguramiento de la Calidad	22
6.2.Buenas Prácticas de Fabricación	22
6.3.Aseguramiento de Calidad	23
6.4.Modificaciones Propuestas a la sección de Definiciones.	26
7. Organización de un establecimiento.....	28
8. Personal.....	29
8.1.Personal Calificado	29
8.2.Capacitación	30
8.3.Higiene	31
9. Documentación	33
9.1.Buena Prácticas de Documentación	33
9.2.Modificaciones propuestas a la sección de Documentación.	34
10. Diseño y Construcción.....	40
11. Control de la fabricación:	42
11.1. Materiales	42
11.2. Control de la Producción de las formas farmacéuticas	43
11.3. Maquiladores o contratación de terceros	44
11.4. Control Analítico	44
11.5. 11.5 Modificaciones propuestas a la sección de Control de la producción	45
12. Equipos.....	48
13. Desviaciones o no conformidades	50
14. Quejas y Devoluciones	51
14.1. Devolución de Producto	51
14.2. Modificaciones Propuestas a la sección de Quejas y Devoluciones	52

15. Retiro de producto del Mercado	53
16. Validación	54
16.1. Modificaciones propuestas a la sección de Validación	55
17. Control de Cambios	58
17.1. Modificaciones propuestas a la sección de Control de Cambios	59
18. Auditorias Técnicas	61
18.1. Modificaciones propuestas a la sección de Auditorias	61
19. Destrucción y destino final de residuos	63
19.1. Modificaciones propuestas a la sección Destrucción y destino final de residuos	63
20. Discusión	66
20.1. Modificaciones sugeridas a formato de la NOM-059	67
21. Conclusión:	69
22. Bibliografía	70
23. Definiciones y Abreviaturas	74
Anexo 1.....	75
Control de cambios para modificaciones propuestas a la norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006, buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos	75
Anexo 2.....	109
Norma oficial mexicana NOM-059-SSA1-2006, buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos, publicada en el diario oficial de la federación 22 de diciembre 2008 con las modificaciones propuestas incluidas	109

RESUMEN

Los rápidos avances de la tecnología en la fabricación de medicamentos trae consigo la necesidad intrínseca de la revisión de las regulaciones en materia sanitaria las cuales deben de ser capaces de regular estos avances.

En México en respuesta a esta necesidad se ha publicado en el Diario Oficial de la Federación el 22 de diciembre 2008 la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS (MODIFICA A LA NOM-059-SSA1-1993, PUBLICADA EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION EL 31 DE JULIO DE 1998) que en sí misma es un gran avance en materia de Buenas Prácticas de Fabricación ya que a diferencia de su antecesora toma en cuenta aspectos tales como validación, auditorias, control de cambios etc.

Recientemente la Secretaria de Salud en 2008 modifica el Reglamento de Insumos para la Salud en sus artículos 167 VI, 170 II, 192 bis 2 III, para establecer: En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen y este provenga de países con los cuales la Secretaria no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de BPF la Secretaria podrá verificar el cumplimiento de las BPF.

Lo que hace necesario una revisión a la actual NOM -059-SSA1-2006 de Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos” ya que la verificación a las diferentes plantas de manufactura del país y extranjeras; que pretendan exportar sus productos a México, deberá ser llevada a cabo con base en la normatividad mexicana vigente. La cual debe abarcar los puntos críticos de las Buenas Prácticas de Fabricación para asegurar el cumplimiento de las mismas.

El presente trabajo realiza una comparación puntual de esta Norma Oficial Mexicana con otras normas de relevancia como son las de los Estados Unidos de Norteamérica, *Code of Federal Regulation 21 en sus capítulos 211, 11, 58, 210, 211 and 820*, así como contra las recomendaciones dictadas por la Organización Mundial de la Salud publicadas en los documentos *Technical Report Series*, No. 908, 2003 Anexo 4 una guía de Buenas Prácticas de Fabricación denominada “Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products main Principles”¹³ misma que fue revisada en 2007, esta revisión queda registrada en “ *A compendium of guidelines and related materials Volume 2, 2nd updated edition Good manufacturing practices and inspection*”, que incluye entre otros temas BPF para medicamentos de origen biotecnológico y herbolario.¹⁴ Con el objetivo de realizar recomendaciones para la actualización de la NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006,

1. Introducción

Durante la historia de la humanidad la práctica de las Ciencias Farmacéuticas vino de la mano con la historia del hombre ya que este siempre ha tenido la necesidad de dar solución a los diversos problemas de salud que se le presentaban. Así en los tiempos más antiguos los chamanes, brujos y herbalistas con sus conocimientos derivados de la observación daban en medida de lo posible tratamiento a diversas enfermedades, durante muchos siglos este conocimiento se transmitió de forma oral y en algunas civilizaciones mediante documentos escritos. No fue sino hasta el inicio de la práctica galénica formal durante el periodo greco-romano que la práctica farmacéutica empieza a tomar forma, ya que se acostumbraba escribir las formulaciones de los diferentes remedios con la finalidad de poder repetir las mismas cada vez que fuera necesario. Los siglos posteriores transcurrieron sin mayores avances en las Ciencias Farmacéuticas. Hacia el siglo XVI en Europa se establecen las primeras boticas cuyos responsables tenían conocimientos universitarios y habían adelantado en cuanto a técnicas de preparación y procedimientos para la elaboración de remedios y medicamentos.¹⁸

En México tras la conquista y posterior colonización de la Nueva España llegaron los primeros boticarios, quienes importaron desde Europa las primeras prácticas farmacéuticas a América, sin embargo sus servicios eran muy costosos y no contaban con una reglamentación sólida. Por lo que el *Hospital Real de Naturales* fundó hacia mediados del siglo XVIII su propia botica la cual estaba regida por *Ordenanzas*, las que podemos considerar como la primera regulación sanitaria en materia farmacéutica de América. Dichas ordenanzas forman un tratado de veinticuatro capítulos. En los capítulos del I al V establecida las reglas sobre la botica mencionando los cuidados y obligaciones del maestro boticario también menciona la necesidad de tener libros para su arte haciendo mención de la responsabilidad del maestro boticario de anotar en dichos libros las recetas.¹⁸

Los capítulos del VI al XII estipulan las actividades y el aseo de la botica, la inspección y vigilancia del boticario sobre las medicinas. En los capítulos del XIV al XXIV se tratan diversos temas de índole administrativo que incluyen visitas del *Real Protomedicato*.

Entre los requisitos del *Protomedicato Español* durante sus visitas se exigía que la botica contara con un ejemplar de la *Palestra Farmacéutica de Palacios* publicada en 1589, la *Farmacopea Matritense* editada en 1739 y el libro *Elementos de Farmacia* de

Carbonell y Bravo. Durante esta época las reglas para la preparación de medicamentos eran muy estrictas y debían ser obedecidas con firmeza, aunque cabe aclarar que no por eso eran eficaces¹⁸

Hacia finales del siglo XVIII surgen en Europa y en la Nueva España los *medicamentos secretos*; antecesores de los medicamentos de patente, antes de lanzar estos medicamentos al mercado era necesario contar con la aprobación del *Protomedicato*. En el caso de los *medicamentos secretos* las “recetas” solo eran conocidas por el boticario quien no tenía la obligación de declarar sus formulaciones sin embargo estos contaban con indicaciones y contraindicaciones.

A principios del siglo XX la práctica farmacéutica se había perfeccionado gracias a las universidades las cuales impartían la carrera de Farmacéutico y es durante este siglo que surgen las primeras empresas farmacéuticas y con ellas las Secretarías y Ministerios de Salud¹⁸

En México durante el periodo Post Revolucionario se establece el “Departamento de Salubridad e Higiene” en cual tiene sus oficinas en el edificio diseñado por el Arquitecto Carlos Obregón ubicado en Paseo de La Reforma y Avenida Chapultepec en Noviembre de 1929²⁶ Posteriormente el 18 de octubre de 1943 se crea La Secretaría de Salud, entonces llamada de Salubridad y Asistencia²³.

Ante la necesidad de proteger a los pacientes, surgen normatividades en todo el mundo que pretenden salvaguardar a los pacientes evitando “incidentes” Este conjunto de reglas que deben seguir todos los laboratorios que elaboran medicamentos son conocidas como: Buenas Prácticas de Fabricación, BPF o GMP's por sus nombre en inglés (Good Manufacturing Practices).

A nivel mundial es la **Organización Mundial de la Salud** quien toma la batuta y crea el primer borrador de buenas GMP's en 1967 titulado “Draft requirements for good manufacturing practice in the manufacture and quality control drugs and pharmaceutical specialities”.

En América, Los Estados Unidos de América la FDA Food and Drug Administration publica **Code of Federal Regulations CFR titulo 21, en la subsección 211, “Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals”** en 1978 que reglamenta las buenas prácticas de manufactura.⁹

En Europa en la década de 1980 surgen una serie de organizaciones que pretenden armonizar las prácticas farmacéuticas bajo un criterio común. Las cuales se consolidan en 1990 como ***Internacional Conference on Harmonization (ICH)*** el cual emite una serie de guías y recomendaciones sobre las Buenas Prácticas de Fabricación.²⁷

En México se publica en el Diario Oficial de la Federación el 31 de julio de 1998 la Norma Oficial Mexicana, NOM-059-SSA1-1993, **Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos** que dicta los lineamientos a seguir en la fabricación de medicamentos e insumos para la salud.³ y el 5 de Junio 2001 se crea un cuerpo descentralizado especializado en materia sanitaria, denominado COFEPRIS; Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitario.²² entre cuyas funciones esta la regulación, legislación y vigilancia sanitaria en materia de medicamentos.

Sin embargo en gran parte del mundo hoy en día los avances tecnológicos en medicamentos son más rápidos que los avances en materia de legislación. Un ejemplo de ello son los medicamentos de origen biotecnológico y por supuesto la apertura al mercado de genéricos como consecuencia del vencimiento de las patente.

La respuesta a estos cambios ha provocado una serie de revisiones de las legislaciones en materia sanitaria.

El 21 de Agosto de 2002, la FDA presenta una iniciativa que pretende la revisión de la regulación sanitaria en base a una evaluación de riesgo¹⁰ cuya finalidad es adaptarse a los cambios tecnológicos programa que ha seguido hasta la fechas con actualizaciones al CFR 21 en sus diferente capítulos.

En 2003 se edita el WHO Technical Report Series, No. 908, 2003 Anexo 4 una guía de Buenas Prácticas de Fabricación denominada "Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products main Principles"¹³ misma que fue revisada en 2007, esta revisión queda registrada en "A compendium of guidelines and related materials Volume 2, 2nd updated edition Good manufacturing practices and inspection" Que incluye entre otros temas BPF para medicamentos de origen biotecnológico y herbolario.¹⁴

Conciente de estos cambios México inicia en 2003 la revisión de la NOM-059-SSA1-1993, Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos”. Dicha revisión es publicada el 22 de diciembre de 2008 en el Diario Oficial de la Federación la modificación a la NOM -059 quedando como NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS la cual incluye entre sus puntos temas como validación y auditorias

Esta tendencia mundial a la revisión, actualización y adecuación de la normatividad en Buenas Prácticas de Fabricación responde al fenómeno global y a la consecuente posibilidad de aumentar el mercado. Por lo que hoy en día es un requisito indispensable contar con una certificación sanitaria de Buenas Practica De Fabricación para poder exportar e importar medicamentos, siendo este un requisito obligatorio en todo el mundo.²⁸

Siguiendo esta tendencia la Secretaria de Salud en 2008 modifica el Reglamento de Insumos para la Salud en sus artículos 167 VI, 170 II, 192 bis 2 III, que establecen: En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen y este provenga de países con los cuales la Secretaria no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de BPF la Secretaria podrá verificar el cumplimiento de las BPF.

Lo que hace necesario una revisión a la actual **NOM -059-SSA1-2006 de Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica Dedicados a la Fabricación de Medicamentos”** ya que la verificación a las diferentes plantas de manufactura del país y extranjeras que pretendan exportar sus productos a México, deberá ser llevada a cabo con base en la normatividad mexicana vigente. La cual debe abarcar los puntos críticos de las Buenas Prácticas de Fabricación para asegurar el cumplimiento de las mismas.

2. Marco Teórico de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Las Buena Prácticas de Fabricación se pueden definir como el conjunto de lineamiento, actividades y procedimientos destinados a garantizar que los productos farmacéuticos se fabrican bajo condiciones controladas de acuerdo a los estándares de calidad establecidos para ellos. Estas prácticas aseguran que los productos farmacéuticos producidos cumplen con las características de identidad, pureza, concentración, potencia y seguridad aprobadas por el ministerio de salud local. La práctica de las Buenas Prácticas de Fabricación está destinada a disminuir el riesgo de contaminación cruzada y de mezcla de producto.

Las Buenas Prácticas de Fabricación deben estar presentes durante todo en proceso de fabricación de un producto farmacéutico. Y se consideran parte de las Buenas Prácticas Fabricación los siguientes puntos¹³:

- Documentos maestros de fabricación; los cuales deben estar escritos de forma clara y deben indicar los límites de proceso pre establecido.
- Reportes y protocolos de validación y calificación de equipos, procesos y técnicas de análisis.
- Personal calificado y debidamente entrenado en su área de injerencia
- Regulación de áreas para el almacenamiento de materias primas y producto terminado debidamente aislado e identificado.
- Procedimientos para la aprobación del producto terminado.
- Procedimientos para la distribución de los productos farmacéuticos.
- Además de procedimientos para el recobro de producto de el mercado.
- Procedimiento para la recepción e investigación de quejas del producto
- Procedimientos para el manejo de eventos adversos
- Sistema de control de cambios.

Las Buenas Prácticas de Fabricación se pueden dividir en los siguientes puntos para su estudio y análisis:

- Personal
- Instalaciones
- Equipo

- Materias Primas
- Empaque y etiquetado
- Controles de Calidad.
- Validación de los procesos
- Controles de laboratorio
- Documentación
- Distribución
- Quejas
- Revisión Anual de Producto

3. Marco Legal de las Buenas Prácticas de Fabricación en México.

En México la Constitución Política ocupa el máximo nivel jerárquico en materia jurídica y ninguna norma puede ir en contra de lo establecido en Ella.

La Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos ³² en su Artículo 4 establece:

“TODA PERSONA TIENE DERECHO A LA PROTECCION DE LA SALUD. LA LEY DEFINIRA LAS BASES Y MODALIDADES PARA EL ACCESO A LOS SERVICIOS DE SALUD Y ESTABLECERA LA CONCURRENCIA DE LA FEDERACION Y LAS ENTIDADES FEDERATIVAS EN MATERIA DE SALUBRIDAD GENERA”L.

Con base en lo anterior La Ley General de Salud ²³ publicada en el Diario Oficial de la Federación el 7 febrero 1984 en su titulo primero, indica:

Artículo 1

“La presente ley reglamenta el derecho a la protección de la salud que tiene toda persona en

los términos del Artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, establece las bases y modalidades para el acceso a los servicios de salud y la concurrencia de la Federación y las entidades federativas en materia de salubridad general. Es de aplicación en toda la República y sus disposiciones son de orden público e interés social”.

Artículo 3. Fracciones XXIV y XXV

En los términos de esta Ley, es materia de salubridad general:

XXIV. El control sanitario de productos y servicios y de su importación y exportación;

XXV. El control sanitario del proceso, uso, mantenimiento, importación, exportación y disposición final de equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos;

Artículo 4 :

Son autoridades sanitarias:

I. El Presidente de la República;

II. El Consejo de Salubridad General;

III. La Secretaría de Salud, y

IV. Los gobiernos de las entidades federativas, incluyendo el del Departamento del Distrito Federal

Estas aseveraciones se ven consolidadas en el Plan Nacional de Salud 1989-2004²³ que define el control sanitario como *el conjunto de acciones de orientación, educación, muestreo, verificación y en su caso, aplicación de medidas de seguridad y sanciones que ejerce la participación de los productores, comercializadores y consumidores.*

Así mismo indica:

La secretaría, ejercerá el control sanitario a través del sistema de validación de procesos mediante la calificación de buenas prácticas de manufactura , los que incluyen aspectos como: origen, calidad y tipo de materias primas, tecnologías y procesos de producción, control de calidad envasado , embalaje, almacenamiento , uso de canales adecuados y seguros de transporte y comercialización; con lo cual se tendrá un control integral de la producción y de los puntos críticos de manufactura eliminando los sistemas de regulación de escritorio, en los que no se verifica ni el proceso ni el producto en el mercado.

Recientemente la verificación *in situ* de las Buenas Prácticas de Fabricación han cobrado vital importancia en materia sanitaria al convertirse en un punto verificación obligatoria por parte de la Secretaria de Salud al ser modificados los artículos 167 y 170 del Reglamento de Insumos para la Salud, dichas modificaciones fueron publicadas en el Diario Oficial de la federación el 2 de Enero de 2008 ³²

Artículo 167

Para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar, exclusivamente:

I a IV.....

V. Para Medicamentos Genéricos, en lugar de lo indicado en el inciso c de la fracción I, el informe de las pruebas de intercambiabilidad de acuerdo con las Normas correspondientes y demás disposiciones aplicables, y

VI Identificación y certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.

En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen, y este provenga de países con los cuales la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. En dicho supuesto, la autoridad fijará en un plazo no mayor a veinte días hábiles, la fecha en que se realizará la visita de verificación, conforme al procedimiento establecido por la Secretaría y publicado en el Diario Oficial de la Federación. Si esta visita no se realiza en la fecha prevista por razones imputables a la Secretaría, se reprogramará como prioritaria.

La certificación de las buenas prácticas de fabricación tendrá una vigencia de treinta meses.

Conforme a lo previsto en el artículo 391 bis de la Ley, la Secretaría podrá expedir los certificados con base en la información, comprobación de hechos o recomendaciones técnicas que proporcionen los terceros autorizados.

Artículo 170.

Para obtener el registro sanitario de medicamentos alopáticos de fabricación extranjera, además de cumplir con lo establecido en el artículo 167, fracciones I a V de este

Reglamento, se anexarán a la solicitud los documentos siguientes:

I. El certificado de libre venta o equivalente expedido por la autoridad sanitaria del país de origen;

II. El certificado de buenas Prácticas de fabricación del fármaco y del medicamento, expedido por la Secretaria o por la autoridad competente del país de origen.

En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen y provenga de países con los cuales la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría podrá verificar al establecimiento para comprobar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. En dicho supuesto, la autoridad fijará en un plazo no mayor a veinte días hábiles, la fecha en que se realizará la visita de verificación, conforme al procedimiento establecido por la Secretaría y publicado en el Diario Oficial

de la Federación. Si esta visita no se realiza en la fecha prevista por razones imputables a la Secretaría, se reprogramará como prioritaria.

La certificación de las buenas prácticas de fabricación se realizará a solicitud de parte y tendrán una vigencia de treinta meses.

Conforme a lo previsto en el artículo 391 bis de la Ley, la Secretaría podrá expedir los certificados con base en la información, comprobación de hechos o recomendaciones técnicas que proporcionen los terceros autorizados, y

La Secretaria de Salud ha publicado Normas Oficiales de Buenas Prácticas de Manufactura para medicamentos y fármacos.

- 1) Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos ³
- 2) Norma Oficial Mexicana NOM-0164 SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación de fármacos ⁵

Estas Normas de observancia obligatoria para todo productor de medicamentos que comercialice su producto en territorio nacional sirven como guía para las visitas de verificación de la Secretaria de Salud. Ya que su objetivo es:

Establecer los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor.⁸ El cumplimiento de esta Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.

Siendo su Campo de aplicación:

Todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos comercializados en el país, así como los almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración⁸

Derivado de lo anterior se hace necesario adecuar la norma para que esta sea aplicable y clara para los establecimientos extranjeros que soliciten una verificación sanitaria *in situ* a la Secretaria con el fin de obtener la certificación de BPF. Es importante señalar que las normas de referencia que involucran a extranjeros deben ser claras y no dejar cabida a la libre interpretación, evitando así controversias que pudieran llevar a malos entendidos.

4. Objetivo:

Realizar una comparación de la Norma Oficial Mexicana *NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos* con la regulación de Buenas Prácticas de Fabricación de los Estados Unidos de Norteamérica (CFR 21 sección 211) y la guía de Buenas Prácticas de Fabricación de la Organización Mundial de la Salud, con la finalidad para evaluar sus diferencias, puntos de vista y realizar recomendaciones para actualizar la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 para su uso internacional.

5. Metodología:

Se revisaron las siguientes guías en materia de Buenas Prácticas de Fabricación:

- Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (Modifica a la NOM-059-SSA1-1993, Publicada el 31 de Julio de 1992)
- Code of Federal Regulations CFR título 21, en la sub secciones 211, “**Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals**”
- WHO Technical Report Series, No. 908, 2003 Anexo 4 guía “**Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products main Principles**”. de Buenas Prácticas de Fabricación.
- WHO, Quality assurance of pharmaceuticals A compendium of guidelines and related materials *Volume 2, 2nd updated edition* Good manufacturing practices and inspection. 2007

Para comparar su contenido se realizó una tabla desglosando por temas; con base en la NOM-059-SSA1-2006, cada una de la normas en estudio para después realizar una comparación extensa.

Los puntos que como temas no tienen concordancia se encuentran señalados con gris así mismo se incluyen temas que forman parte de las normas internacionales en revisión y/o en el proyecto de norma pero no son parte de la norma vigente. Lo anterior no quiere decir que los puntos de no concordancia no formen parte de las normas como subsecciones de temas específicos. Cuando este sea el caso la revisión extensa incluirá dichas subsecciones para su comparación indicando claramente el punto o capítulo al que pertenecen y/o la normatividad complementaria pertinente.

Es importante señalar que el CFR -21 capítulo 211 y NOM-059 son de observación obligatoria mientras que WHO es una guía general que puede ser adaptada de acuerdo a las necesidades individuales de cada país.

Además de la comparación se revisó la bibliografía relacionada con los temas para poder realizar las observaciones pertinentes y/o adición de puntos a la normatividad, entre la bibliografía revisada se encuentran:

- Ley General de Salud, México
- Reglamento de Insumos para la Salud,
- Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente.- México:
- ISO 9001-2000, Sistemas de Gestión de la Calidad, Requisitos
- ISO 13485:2003, Medical devices- Quality Management systems- Requirements for regulatory purposes
- CFR titulo 21, en la sub secciones 11, 58, 210, 211 and 820, (citada en la bibliografía de la Norma)

Nota: En la tabla no se incluyen los puntos obligatorios de cada regulación como son: Objetivo, Referencias bibliográficas.

Tabla 1. Comparación general de los temas que contenidos en las guías de Buenas Prácticas de Fabricación en revisión.

Documento	CFR 21 título 211 ⁹	WHO ¹³	NOM-059 (2006) ⁸
País	USA	Mundial	México
Vigencia:	Revisión Mayo 2004	2003	22 de diciembre 2008
Observación	Obligatoria	Opcional	Obligatoria
Área de ingerencia	Punto o capítulo		
Definiciones	Subparte A. Disposiciones Generales. 211.3	Glosario 1. Aseguramiento de la calidad 2. BPF 3. Sanitización e Higiene 4. Calificación y Validación	3. Definiciones
Organización de un establecimiento	Subparte B. Organización y Personal Punto 211.22 Responsabilidades de la unidad de calidad	9.6 a 9.14 Personal Clave	5. Organización de un establecimiento
Personal	Subparte B. Organización y Personal Puntos 211.25 a 211.34	9. Personal de 9.1 a 9.5 10. Capacitación del personal 11. Higiene del Personal	6. Personal
Documentación Técnica y Legal	Subparte J Reportes y Records Puntos 211.180 a 211.198	15. Documentación	7. Documentación Técnica y Legal
Diseño y Construcción de un establecimiento	Subparte C. Instalaciones y Edificios Puntos 211.42 al 211. 58	12. Instalaciones	8. Diseño y Construcción de un establecimiento
Control de la Fabricación	Subparte F. Controles de producción y proceso Puntos 211.100 a 211.115 Subparte G Control de Empaque y etiquetado Punto 211.122 a 211.137	16. Buenas Prácticas en Producción	9. Control de la Fabricación

Documento	CFR 21 título 211 ⁹	WHO ¹³	NOM-059 (2006) ⁸
Equipo de Fabricación	Subparte D- Equipos Puntos 211.63 a 211.72	13. Equipos	10. Equipo de Fabricación
Devoluciones y Quejas	Subparte J punto 211.198	5. Quejas	12. Devoluciones y Quejas
Manejo de Producto fuera de especificación			11. Desviaciones y no conformidades
Retiro de Producto del mercado	Subparte K Retorno y recuperación de Producto Punto 211.204 a 211.08	6. Recolección de Producto	13. Retiro de Producto del mercado
Contratación de Terceros		7. Contratación de terceros para la producción y análisis	
Auditorias		8. Auditorias de Calidad y auto inspecciones	16. Auditorias Técnicas-
Materiales	Subparte E. Control de componentes y materiales de empaque. Puntos 211.80 a 211.94	14. Materiales	
Buenas Prácticas en Control de Calidad	Subparte I Controles de Laboratorio Punto 211.160 a 211.176	15. Buenas Prácticas en Control de Calidad	
Retención y Distribución	Subparte H Retención y Distribución. Punto 211.142 a 211.150		
Validación		4. Calificación y Validación	14. Validación
Control de cambios			15. Control de Cambios
Destrucción y destino final de residuos			17. Destrucción y destino final de residuos

6. Definiciones

6.1 Definición de BPF y Aseguramiento de la Calidad

Regularmente y con la finalidad de evitar interpretaciones de las normas y legislaciones especializadas estas incluyen una sección de definiciones o glosario al inicio de cada una de ellas. Dada la variedad de conceptos incluidos en las secciones de definición se analizaron las diferencias en los conceptos de Buenas Prácticas de Fabricación y Aseguramiento de la Calidad puntos focales de esta revisión y de la NOM-059

Cabe resaltar que el CFR 21 en su punto 211.3 Definiciones este nos remite al punto 210 “Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packaging, or Holding of Drugs; General” ²⁹, Sección 210.3 Definiciones. Donde se incluyen las definiciones necesarias para la sección 211 a la 226 del capítulo 21 de CFR . Al revisar este punto se encontró que la definiciones se encuentran en la sección 201 no incluye definiciones específicas para BPF ni de Aseguramiento de la Calidad.

Por lo anterior solo se citan las definiciones de ambos conceptos de las normas NOM-059, en su sección “3. Definiciones”, y WHO en las secciones 1 y 2.

6.1.1 Buenas Prácticas de Fabricación

La NOM-059 define a las Buenas Prácticas de Fabricación de la siguiente forma

3.15 Buenas prácticas de fabricación. *Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.*

WHO dedica la sección 2. “Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products (GMP)” a la descripción de las mismas, pero que definen a las BFP como sigue:

2.1 Las buenas prácticas de fabricación son una parte de aseguramiento de la calidad que asegura que los productos son producidos consistentemente y controlados por los estándares de calidad apropiados de acuerdo a la autorización de venta (registro

sanitario) para el uso que fueron aprobados. Las BPF tienen como objetivo disminuir los riesgos inherentes a la fabricación de un producto farmacéutico. Dichos riesgos son esencialmente de dos tipos: Contaminación cruzada (en particular de contaminantes inesperados) y mezcla de producto (confusión) causada por ejemplo; etiquetas falsas puestas en los contenedores.

Cabe resaltar que en esta descripción WHO considera a las BPF como parte del sistema de aseguramiento de la calidad e indica que el producto debe cumplir con las condiciones de registro del producto. En términos generales la NOM-059 no incluye las condiciones de registro entre sus definiciones y conceptos por lo que no hay un vínculo entre la norma, La Ley General de Salud y el RIS que obligue al fabricante a mantener al día el registro sanitario. Es importante incluir en la NOM como parte de las BPF el mantener la documentación de registro vigente y actualizado en concordancia con los ordenamientos del RIS.

6.1.2 Aseguramiento de Calidad

En lo que respecta al concepto de Aseguramiento de la calidad NOM-059 nos dice:

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

Por su parte WHO dedica el punto “1. Quality Assurance” a la definición del “Principio” de aseguramiento de la calidad, además de una amplia y detallada lista de los puntos que el sistema de aseguramiento de la calidad debe asegurar durante la fabricación, distribución y almacenamiento del producto para asegurar la calidad del mismo, cuya definición dice como sigue:

1. Aseguramiento de la calidad.

1.1 Principio. *“Aseguramiento de la calidad “es un concepto muy amplio el cual abarca todas las acciones que individualmente y colectivamente influyen en la calidad de un producto. Esto es el total de los arreglos hechos con el objetivo de asegurar que los productos farmacéuticos son de la calidad requerida para el uso para el que fueron diseñados. Por lo tanto Aseguramiento de la calidad incorpora las GMP’s y otros factores incluyendo aquellos fuera del alcance de esta guía como el diseño del producto y su desarrollo.*

1.2 El sistema de aseguramiento de la calidad apropiado para la fabricación de productos farmacéuticos debe asegurarse que

a) El diseño y desarrollo de un producto farmacéutico debe tomar en cuenta los requerimientos de BPF y otros puntos como las Buenas Prácticas de Laboratorio y las Buenas Prácticas Clínicas.

b) Las operaciones de control y producción deben ser claramente especificadas de forma escrita y adoptando los requerimientos de las BPF.

c) Las responsabilidades gerenciales deben estar claramente descritas en las descripciones de puesto.

d) Se deben hacer arreglos para fabricación, surtido y uso de las materias primas y materiales de empaque correctos

e) Todos los controles necesarios de las materias primas, productos intermedios y productos a granel y otros controles en proceso, calibraciones y validaciones, se deben llevar a cabo.

f) El producto terminado debe ser correctamente procesado y revisado de acuerdo a los procedimientos definidos

g) Los productos farmacéuticos no deben de ser vendidos o proveídos antes de que el personal autorizado (vea también las secciones 9.11 & 9.12) hayan certificado que cada lote de producto ha sido producido y controlado de acuerdo con los requerimientos de la autorización de venta y cualquier otra regulación relevante para la fabricación, control y liberación de productos farmacéuticos.

h) Existan los arreglos necesarios que aseguren; en medida de lo posible, que los productos farmacéuticos son almacenados por el fabricante, distribuidor y subsecuentemente manejados de forma tal que la calidad es mantenida durante la vida de anaquel.

i) Debe haber un procedimiento de auto inspección y/o auditorías de calidad que regularmente reten la efectividad y aplicación del sistema de aseguramiento de la calidad.

j) Las desviaciones deben ser reportadas, investigadas y registradas,

k) exista un sistema para la aprobación de cambios que puedan impactar en la calidad del producto.

l) Evoluciones regulares de la calidad de los productos farmacéuticos debe llevarse a cabo con el objetivo de verificar la consistencia con el proceso y asegurar el mejoramiento continuo

1.3 El fabricante debe asumir la responsabilidad por la calidad del producto farmacéutico para asegurar que se ajuste a su uso, cumpla con los requerimientos de la autorización de comercialización y no ponga a los pacientes en riesgo derivado de una seguridad, calidad o eficacia inadecuada. El cumplimiento de este objetivo de calidad es la responsabilidad de la alta gerencia y requiere de la participación y compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos niveles de la compañía, de los proveedores y distribuidores. Para cumplir el objetivo de calidad realmente debe implementar un sistema de aseguramiento de la calidad que incorpore completa y correctamente, las BPF y el control de calidad. Este debe ser completamente documentado y su efectividad monitoreada. Todas las partes del sistema de aseguramiento de la calidad deben contar con personal competente; con las autorizaciones adecuadas, equipo e instalaciones suficientes,

Al comparar las definiciones de aseguramiento de calidad y BPF de ambos documentos es evidente la diferencia. La NOM-059; en sus dos versiones norma anterior y norma vigente, cuenta con una definición general de ambos conceptos, que no aterriza de ninguna forma los puntos clave de ambos sistemas, ejemplo de ello es la no mención de la responsabilidad y compromiso del personal involucrado. Tampoco establece la correlación de debe existir entre ambos sistemas los cuales son complementarios y necesarios para asegurar la calidad del producto. Por el contrario WHO hace énfasis en la importancia del personal y en cómo se complementan ambos sistemas en conjunto con los sistemas de control de calidad para garantizar la calidad del producto en cumplimiento con lo establecido en la aprobación de comercialización (registro sanitario) y normatividad local específica para el producto farmacéutico.

Otro punto importante a considerar en la definición de WHO de aseguramiento de la calidad es el hecho de que establece la necesidad de contar con las calibraciones y validaciones necesarias, con un registro de las desviaciones, con un sistema de control de cambios y con un programa de auto auditorias. Al revisar la NOM-059 dedica puntos concretos al desarrollo de estos temas como sigue:

- 11. Manejo de producto fuera de especificación (no conforme)
- 14. Validación
- 15. Control de cambios
- 16. Desviaciones
- 17. Auditorias técnicas

Cabe resaltar que estos conceptos aparecen por primera vez de forma explícita en dicho documento como parte de las BPF para medicamentos.

6.2 Modificaciones Propuestas a la sección de Definiciones.

Para subsanar la deficiencia del concepto de Aseguramiento de la Calidad es necesario adicionar a la norma algunas definiciones clave de este sistema como:

Control de Calidad. Son el conjunto de pruebas físicas, químicas y/o microbiológicas que garantizan que el producto cumple con las especificaciones de calidad y es apto para su uso.

Control de cambios, Es la evaluación documentada de cualquier cambio en la documentación, instalaciones y equipo que pudiera impactar en la calidad del producto.

Calificación de Personal es la evidencia documentada de que el personal cuenta con la capacitación y entrenamiento para llevar a cabo correcta y efectivamente las actividades que se le han designado.

Sistema de gestión de la calidad. Es el sistema que identifica, documenta, mide, analiza e implementa las acciones necesarias para garantizar de la efectividad de los procesos de una compañía

Operaciones críticas a las operaciones unitarias que por las características propias pudieran afectar la calidad del producto.

Al revisar detalladamente los documentos se encontró que hay otras definiciones críticas que difieren las cuales es conveniente adecuar en la NOM-059 como:

3.33 Documento (Expediente) maestro, al documento autorizado que contiene la información para realizar y controlar las operaciones de los procesos y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

WHO ¹³ define a este documento como “master formula” formula maestra en su sección de glosario sin embargo y siguiendo la línea de esta norma la traducción correcta debe ser Expediente maestro o monografía del producto.

En la práctica normalmente existen dos tipos de documentos maestros de un medicamento el denominado Dossier de Registro o Expediente de Registro y el Expediente Maestro.

El RIS en su capítulo III Registros establece los requisitos necesarios para obtener el registro sanitario de un producto información de la cual el fabricante debe mantener una copia ya que esta documentación establece las especificaciones aprobadas por la Secretaria. Por lo anterior se sugiere crear definiciones independientes para los conceptos de Dossier y Expediente Maestro.

Documento maestro de Registro, Es el conjunto de documentos que contiene la información técnica y científica que demuestra la identidad y pureza de los componentes del producto así como la información relativa a la estabilidad, seguridad y uso de producto que se presentó para el registro del mismo y que fue autorizado por la autoridad sanitaria

Expediente maestro o monografía del producto. Al conjunto de documentos que contienen la información para realizar y controlar las operaciones, procesos, análisis y actividades relacionadas con la fabricación de un lote del producto.

Adicional a lo anterior debe crear el concepto de expediente legal. El expediente legal de un medicamento registrado debe de incluir además del oficio de registro los proyectos de etiqueta y las versiones amplia y reducida de la información para prescribir autorizados por la Secretaria mismos que requieren de autorización previa a su modificación de acuerdo a los artículos 185, 186y 187 del RIS

Expediente legal, al conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y puede ser comercializado de acuerdo a las condiciones de venta e indicaciones terapéuticas aprobadas.

Dada la definición anterior es necesario incluir la definición de registro sanitario. de acuerdo a los artículos Artículo 361 de la Ley General de Salud y 165 RIS

Registro Sanitario, Es la asignación alfa numérica que la Secretaria otorga a un producto farmacéutico que autoriza su uso y/o comercialización en territorio nacional.

Ya que la NOM-059 es una norma general de BPF y dado que no existe una norma específica para los productos Biotecnológicos se debe incluir este concepto dentro de esta norma.

Producto biotecnológico o biomédicamento. Es toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas

La definición se toma del Artículo 81 del RIS³²

7. Organización de un establecimiento

La NOM-059 en su sección 5 “Organización de un Establecimiento” indica que debe existir un organigrama detallado de la organización. Mientras que WHO y NOM-059 indican que de ninguna manera el responsable de calidad y el de producción no deben reportarse el uno al otro y establecen algunas de las responsabilidades que deben tener cada uno de los puestos, siendo más extensa la descripción que hace WHO que la que hace NOM-059.

En este punto CRF deja la responsabilidad de la calidad del producto directamente a la unidad de calidad conservando el enfoque tradicional de la Unidad de Calidad.

Sec 211.22 Responsabilidades de la unidad de control de calidad.

a) Debe existir una unidad de control de calidad que debe tener la responsabilidad y autoridad de aprobar o rechazar todos los componentes, contenedores y cierres de los fármacos, materiales en proceso, materiales de empaque, etiquetado y medicamentos y la autoridad de revisar los registros de producción para asegurar que no se han cometido errores o si se han cometido errores estos han sido totalmente investigados. La unidad de control de calidad debe ser responsable de aprobar o rechazar los productos fabricados, procesados, empacados o retenidos bajo contrato para otra compañía.

En las tres normas se menciona que los responsables de calidad y producción deben contar con los estudios científicos y experiencia requerida para llevar a cabo las funciones que le han sido asignadas. La NOM-059 es amplia en la descripción de los puntos de la organización por lo que no hay que hacer correcciones adicionales. Se sugiere reordenar los puntos 5.6 y 5.62 para dar continuidad al tema en lo respecta a las calificaciones mínimas que deben tener los responsables de calidad y producción. Para quedar como sigue.

5.2 Debe existir un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que los responsables de las unidades de producción y calidad de la más alta jerarquía no reporten el uno al otro.

5.2.1 Los responsables de las unidades de producción y calidad deben tener estudios en el área farmacéutica, química y/o biológica.

5.2.2 Los responsables de las áreas de fabricación, producción y calidad deben tener como mínimo estudios de licenciatura, así como título y cédula profesionales o documento equivalente para el caso de extranjeros.

8. Personal

La NOM-059 en su punto 6 Personal, norma lo relacionado con el personal y en el punto 5 Organización de un establecimiento, para CFR son los puntos 211.32 a 211.34 abarcan lo relacionado con la Organización y el Personal mientras que para WHO son los puntos: 9 Personal, 10 Capacitación, 11 Higiene del personal. Siendo el este ultima guía la más extensa en este punto, ya que abarca 28 puntos en total

En este rubro la definición más importante proviene de la WHO en su punto 9.1 nos indica que *“El establecimiento y mantenimiento de un sistema de aseguramiento de la calidad satisfactorio y el correcto control de los procesos de fabricación, control de producto terminado y de los ingredientes activos depende del personal. Por esta razón debe haber personal suficiente y calificado responsable todas las etapas de la fabricación. Las responsabilidades individuales deben estar claramente definidas y deben ser entendidas por el personal al que le concierne y debe ser documentado de forma escrita y descriptiva”*

8.1 Personal Calificado

Las tres normas nos indican la necesidad de contar con personal calificado para llevar a cabo las operaciones, y nos indican que debe existir una descripción de puesto.

Cuando hablamos de personal calificado la NOM-059 en su punto 5.5 nos indica que *“Los encargados de las áreas de producción y calidad deben tener como mínimo estudios de licenciatura en el área farmacéutica o química, así como título y cédula profesional”* por su parte CFR no hace ninguna referencia sobre los profesionales que deben intervenir, solo indica que el personal debe tener con la formación y experiencia necesaria para llevar a cabo las actividades designadas y tener conocimientos de las BPFs

Mientras WHO nos provee de un listado amplio los profesionales que pueden laborar en la industria farmacéutica, sin hacer distinción de los puestos que deben ocupar, los profesionales de la salud pueden ser:

- Química (analítica u orgánica) o bioquímica
- Ingeniería Química

- Microbiología
- Ciencias y Tecnología Farmacéutica
- Farmacología y Toxicología
- Fisiología
- Y otras ciencias relacionadas.

A este respecto la NOM-059 en su punto 6.2 nos dice que el personal debe estar calificado para las funciones que debe desempeñar dada la diferencia en los títulos que reciben las carreras universitarias en el mundo no considero necesario adicionar un listado de profesiones que puedan trabajar en la industria pero con la adición de la definición de calificación del personal es posible modificar este punto quedando como sigue:

Dice:

6.2 El personal responsable de la fabricación y control de los medicamentos, incluyendo personal temporal, debe estar calificado, con base en su experiencia, formación o capacitación, para la función que desempeña. La calificación debe estar documentada

Debe decir

6.2 El personal responsable de la fabricación y control de los medicamentos, incluyendo personal temporal, debe estar calificado, con base en su experiencia, formación o capacitación, para la función que desempeña.

8.2 Capacitación

En las tres normas se indica la necesidad de la capacitación del personal y de contar con los registros de capacitación del personal. El personal debe ser capacitado de manera concomitante en BPFs y en las respectivas actividades. En WHO se hace hincapié en la capacitación del personal en el uso de equipo de protección especialmente para aquellos que manejan sustancias tóxicas. Y en la responsabilidad que tienen todos en el aseguramiento de la calidad. Además toma en cuenta a los visitantes los cuales deben ser instruidos en aspectos de higiene y deben ser supervisados durante su visita a las instalaciones.

Al respecto de la capacitación NOM-059 nos indica que:

6.3 Debe existir un programa documentado continuo para la capacitación y adiestramiento del personal en las funciones que le sean asignadas.

6.3.3 Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, instructores, frecuencia y sistema de evaluación. Debe quedar evidencia de su realización.

Con lo anterior queda cubierto el punto de capacitación del personal al obligar a las instalaciones de fabricación a contar con un programa de capacitación continuo mismo que documentara la calificación del personal en sus diferentes tareas asignadas. Siendo estos puntos consistente con las recomendaciones de WHO y CFR.

8.3 Higiene

En las tres normas se hacen indicaciones sobre la vestimenta de los individuos y la estrecha vigilancia que se debe de tener sobre el estado de salud del personal.

Sin embargo WHO es más extensa, se ocupa un poco mas de la necesidad de proteger al personal del contacto directo con las sustancias durante los procesos. Es la única norma que no obvia prohibiciones tales como fumar, comer, beber masticar, tener plantas y medicamentos de uso personal, dentro de las áreas de producción y/o de los laboratorios de control.

Mientras que CFR solamente advierte de la necesidad de restringir el acceso a las áreas de producción. He indica que todo el personal debe estar capacitado para dar aviso a su supervisor sobre cualquier síntoma que pueda afectar al producto.

En concordancia con esta observación la NOM-059 indica:

6.5 *Al personal de nuevo ingreso se le debe realizar examen médico.*

6.6 *Se debe hacer periódicamente un examen médico a todo el personal de las áreas de fabricación y de la Unidad de calidad, al menos una vez al año, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y tomar las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo.*

6.7 *Cualquier integrante del personal, que en cualquier momento dado muestre tener una posible enfermedad o lesión abierta, de acuerdo con un examen médico o por supervisión física, y que pueda afectar de manera adversa la inocuidad o la calidad de los medicamentos, deberá ser excluido del contacto directo con los insumos utilizados en la fabricación de los medicamentos, materiales en proceso y el producto terminado hasta que su condición sea corregida o determinada por personal médico competente. Todo el personal debe ser instruido para reportar al*

personal de supervisión cualquier condición de enfermedad que pueda contaminar los medicamentos.

Dado que en NOM-059 se sugiere incluir los lineamientos para productos biotecnológicos se debe adicionar las precauciones adicionales de higiene que el personal involucrado en estas operaciones debe observar como es un programa de vacunación que prevenga la contaminación del producto y del personal.

6.7 El personal involucrado en la fabricación de productos biotecnológicos debe contar con un esquema de vacunación al día con la finalidad de evitar la contaminación del producto y del personal

Otro punto importante que evita la contaminación cruzada es el no uso de accesorios de joyería y maquillaje en las áreas de análisis sin embargo la presente NOM-059 no contempla al laboratorio de control químico dentro de las áreas que restringen el uso de estos además de ser una buena práctica de laboratorio específica de los productos biotecnológicos que se proponen incluir en esta norma¹⁴. Aunado a esto se incluye al laboratorio de control químico dentro de este punto ya que en el mismo existen múltiples reactivos que pudieran causar alguna reacción con la joyería y/o contaminación fuera del área y/ o reacción adversa con el maquillaje. Quedando el punto:

6.4.4 El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de fabricación donde el producto se encuentre expuesto, en el laboratorio de microbiología, en el laboratorio de control químico y el bioterio.

9. Documentación

Las buenas prácticas de documentación¹⁷ forman parte de las BPF. Y consisten en una serie de lineamientos cuya finalidad es contar con el soporte documental de que las diversas operaciones; llevadas a cabo durante el proceso de fabricación, se llevaron a cabo de acuerdo a lo indicado en los procedimientos de operación en tiempo y forma.

La documentación permite dar trazabilidad a las operaciones de BPF y de Control de Calidad, provee de registros que son auditables y que permiten realizar una investigación de ser necesaria, proporciona los datos necesarios para realizar un análisis estadístico del producto, durante la fabricación o como producto terminado¹⁹.

De acuerdo a las BPF para llevar a cabo una operación o proceso, es necesario contar con el correspondiente, Procedimiento Normalizado de Operación, de Fabricación, de Análisis, de Acondicionamiento y/o Almacenamiento que defina las especificaciones; de proceso, análisis, procesos y controles necesarios para asegurar la calidad del producto.

La existencia de documentación autorizada garantiza que las operaciones son reproducibles, ya que aseguran que el personal que lleva a cabo las operaciones sabe exactamente que hacer, como hacerlo y cuando hacerlo.

9.1 Buena Prácticas de Documentación

WHO en el punto 15 es la única que detalla los principios básicos de la documentación como tal, mientras que el CFR 211 subparte J puntos del 180 al 198 hacen referencia a las características individuales que debe de tener cada uno de los documentos utilizados en la fabricación haciendo hincapié en el punto 180 sobre la conservación de los registros por un lapso de tres años después de la distribución del producto por si se requiere una investigación.

La NOM-059 establece los principios de la Buenas Prácticas de documentación como parte de los puntos generales de la documentación en su punto 7 haciendo estos de observancia obligatoria.

Principios básicos de las buenas prácticas de documentación¹⁷

- El registro de información se debe de llevar a cabo en el momento de llevar a cabo la operación.
- La letra debe ser clara legible y se debe usar tinta indeleble.
- Cuando .suceda un error este debe de ser firmado y fechado el error debe ser cancelado de tal manera que la información original sea visible.
- Todos los documentos deben ser guardados al menos 1 año después de. La fecha de caducidad del producto
- WHO recomienda que para mantener los registros estos sean digitalizados o bien fotografiados para su resguardo.
- Los documentos se deben revisar con una frecuencia establecida pero no por esto debemos esperar para realizar una modificación.
- Cuando se realicen las actualizaciones debemos contar un procedimiento que garantice que no van a usar por error un procedimiento obsoleto. Y debemos conservar el obsoleto en el archivo.

9.2 Modificaciones propuestas a la sección de Documentación.

De acuerdo a las buenas prácticas de documentación (WHO¹⁴) cada documento dependiendo de su finalidad debe contener información particular, por lo que debe existir uno o varios documentos que describan la información mínima requerida así como el formato de los documentos de acuerdo al tipo se uso al que están destinados, por lo que se adiciona el siguiente punto:

7.1.4 Debe de existir un procedimiento que describa el formato y la información mínima que se debe incluir en un documento de acuerdo al tipo de documento.

Toda modificación a la documentación debe ser controlada por el sistema de control de cambios para asegurar que los cambios con justificados y trazables. Se recomiendo contar con un sistema de Control de Cambios para la documentación complementario al sistema de Control de Cambios general de esta manera se asegura que los cambios son trazables y justificados. Por lo que se modifica el punto existente como sigue:

7.1.5 Debe existir un sistema de control de cambios que permita la revisión, modificación, cancelación o distribución de los documentos. Este sistema debe incluir las instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos vigentes y el retiro de los obsoletos.

De acuerdo a CFR 211.180 los documentos relacionados al control producción y distribución se deben conservar sin embargo en la práctica diaria existen procedimientos que pueden afectar el proceso al indicar criterios o pautas para tomar decisiones por lo que estos se deben conservar también. Por el tiempo de vida de los productos que en promedio es de 2 años más un año más como lo indica esta norma

7.1.5.3 Se deben conservar al menos los documentos obsoletos originales firmado en el archivo por un periodo de al menos 3 años.

Dada la organización del establecimiento pudiera darse el caso de que el Responsable Sanitario elabore documentos dado este caso estos no deben ser autorizados por el mismo y como las áreas de producción y calidad no pueden reportarse se propone que sea el responsable administrativo quien autorice este tipo de documentos con el fin evitar conflicto de intereses.

7.1.5.4 Los documentos maestros y los procedimientos no pueden ser elaborados y autorizados por la misma persona, si se diera el caso estos deberá ser revisado por una tercera y autorizado por el responsable administrativo de mayor nivel jerárquico.

También se sugiere adicionar el siguiente punto:

7.1.5.5 Todos los documentos deben indicar el periodo de vigencia o fecha de vencimiento.

Este punto tiene la finalidad de obligar a los autores y usuarios de la documentación a revisar los mismos al término del periodo de vigencia evitando así el uso involuntario de documentos obsoletos.

Parte de las buenas prácticas de fabricación indican que los registros deben de ser claros y legibles por lo que es necesario que los formatos donde se requiera de asentar información cuenten con el espacio suficiente:

7.1.6.3 Los espacios para el registro de la información deben ser de tamaño suficiente para escribir la información que se requiere registrar de forma clara.

Parte de la documentación legal del producto que es autorizada por la Secretaria esta la información para prescribir en sus versiones por lo que la información para prescribir amplia y reducida debe de ser parte del expediente legal del producto.

7.2 Documentación legal.

7.2.2.3 Proyectos de texto de la información para prescribir en su versión amplia y reducida de cada producto autorizada por la Secretaría de Salud.

Debido a los cambios sugeridos en el contexto de expediente maestro de registro, expediente maestro o monografía de producto se hace necesario modificar este punto. Ya que el Expediente maestro debe ser parte de la información legal que el establecimiento debe tener. Así los puntos quedando modificados como a continuación se describe:

7.3 Documento (Expediente) maestro de Registro.

7.3.1 El establecimiento debe contar con un documento maestro de registro para cada producto, que incluya

7.3.1.1 Información sometida para la obtención del registro sanitario y sus modificaciones

7.3.2 El establecimiento debe contar la monografía de cada producto la cual debe incluir

7.4 El establecimiento debe contar la monografía de cada producto la cual debe incluir:

7.4.1 Orden maestra de producción para cada tamaño de lote, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica, concentración, periodo de caducidad autorizado, espacio para la fecha de caducidad que corresponda, tamaño de lote, cantidad por unidad de dosificación y cantidad por lote de cada insumo, incluyendo clave y nombre.

7.4.2 Procedimiento maestro de producción el cual contiene las instrucciones completas para la producción del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se deben indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos en cada etapa intermedia así como al final del proceso de acuerdo al tamaño de lote. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.

7.4.3 Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica y concentración, presentación, periodo de caducidad autorizado, espacio para la fecha de caducidad que corresponda y relación completa de los materiales indicando su clave de acuerdo al tamaño de lote.

7.4.4 Procedimiento maestro de acondicionamiento el cual contiene las instrucciones completas para el acondicionamiento del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se debe incluir un apartado para la conciliación de material impreso e indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos del producto terminado de acuerdo al tamaño de lote. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.

7.4.5 Especificaciones del producto en proceso y terminado.

7.4.6 Métodos analíticos para el producto en proceso y terminado.

7.4.7 Especificaciones de los materiales de envase primario y secundario.

7.4.8 Especificaciones de los materiales impresos.

7.4.9 Todos los métodos analíticos y de producción deben indicar si han sido validados indicando la referencia del protocolo y reporte de validación correspondiente.

Pueden existir diferentes tamaños de lote para cada producto de acuerdo a las necesidades de fabricación por que es necesario contar con un procedimiento de producción de acuerdo a cada tamaño de lote de acuerdo a WHO punto 15.22 por lo que se modifican los puntos relacionados a las ordenes de producción y acondicionamiento indicando que cada ellos debe ser de acuerdo al tamaño de lote.

Otra de las modificaciones es relativa a la validación de las metodologías analíticas las cuales de acuerdo a la presente norma deben ser validadas por lo que la documentación debe indicar cuando esta ha sido validada haciendo referencia al protocolo y reporte de la validación dando de esta forma trazabilidad a la validación.

Como se pretende incluir en la NOM-059 puntos críticos de la BPF para medicamentos biotecnológicos es necesario incluir algunas de las características que debe cumplir las monografías de dichos producto de acuerdo a la WHO ¹⁴:

7.4.10 Las monografías de fabricación de lo productos biológicos además deben incluir:

7.4.10.1 Cuando utilicen organismos microbiológicos el origen, método de fabricación (o reproducción), los controles usados para garantizar la pureza e identidad, identificación de la cepa, condiciones de conservación, metodologías de conservación, in activación y descontaminación.

7.4.10.2 Metodología de fabricación incluyendo siembra, muestreo y metodologías de purificación.

7.4.10.3 Las metodologías de análisis físicas, químicas y biológicas que de no ser farmacopeicas deberán incluir metodologías que garanticen la pureza, identidad, calidad y potencia del producto

De acuerdo a WHO punto 15 Documentación deben existir especificaciones y metodologías analíticas para cada uno de los materiales utilizados en los productos.

Se propone que el documento que contenga esta información para cada uno de los materiales se denomine monografía. Para los insumos biotecnológicos además de las

recomendaciones de la WHO el RIS en su artículo 177 fracción V indica que el proveedor debe estar validado.

7.5 El establecimiento debe de contar con la monografía de cada uno de las materias primas utilizadas en la fabricación la cual debe incluir al menos:

7.5.1 Especificaciones y métodos analíticos.

7.5.1.1 Todos los métodos analíticos deben indicar si han sido validados indicando la referencia del protocolo y reporte de validación correspondiente.

7.5.3 Metodologías de muestreo e indicaciones de almacenamiento, así como las debidas precauciones necesarias

7.5.4 Para productos biotecnológicos se debe incluir en la monografía_

7.5.4.1 La validación del proveedor de la cepa, vector, proteína etc.

Parte de la documentación operativa debe incluir un procedimiento para la asignación e identificación de lote de los productos siendo este procedimiento necesario para apoyar la solicitud del punto 9.1.5 que indica Al inicio y durante el proceso las áreas, envases con producto a granel, y los equipos utilizados, deben identificarse indicando el producto que se está elaborando, el número de lote y, cuando proceda, la fase de producción. El sistema de identificación debe ser claro y documentado.

7.6 Documentación operativa

7.6.1.16 PNO para la asignación e identificación de los lotes de producto.

En la sección correspondiente a los registros y reportes se incluye una sección de la información que debe contener una queja punto 7.7.5. es importante enlazar el sistema de queja con el sistema de farmacovigilancia ya que si derivado de una queja se sospechase de un reacción adversa esta deberá reportarse de acuerdo a la normatividad vigente

7.7.5.6.1 De ser necesario reportar un incidente adverso derivado de una queja se debe proceder de acuerdo a la normatividad vigente

7.7.7 Debe existir un registro de la revisión anual de cada producto, el cual debe contener la siguiente información:

En esta misma sección se incluye la obligación de genera el la revisión anual de cada producto, el cual debe contener información relativa a los estudios de estabilidad

del producto del plan anual de estabilidades por lo que se considera pertinente incluir la siguiente información. Ya que el análisis de la información de estos puede mostrar tendencia que es importante analizar en la revisión anual del producto.

7.7.7.5.1 los registros de estabilidad deberán incluir el No de lote, numero de piezas muestreadas y condiciones de estabilidad a las que fueron sometidas indicando las fechas de análisis.

7.7.7.5.2 Análisis de los resultados obtenidos de los lotes sometidos a estabilidad que fueron realizados en el transcurso del año que se tengan disponibles

Muchas de las organizaciones internacionales como ICH³¹ y FDA³⁷ específicamente CDER han creado guías para la industria farmacéutica que si bien no son observancia obligatoria asisten a la industria en la creación y revisión de los diferentes sistemas y/o documentos oficiales que son requeridos. Estas guías ofrecen la ventaja de que la industria puede aplicar esta información de acuerdo a su criterio y/o experiencia con un cumplimiento a la regulación.

Existen diversas formas de crear un sistema de documentación que puede ser del tipo ISO^{26 y27} o basado en las buenas Prácticas de documentación. Con el fin de apoyar a la industria en el cumplimiento de los requisitos de la NOM-059 en materia de Documentación se sugiere la creación de una guía oficial de buenas prácticas de documentación misma que servirá a nacionales y extranjeros.

10. Diseño y Construcción.

El establecimiento debe estar diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen. Su construcción y distribución deben asegurar la protección de los productos contra contaminación.

De acuerdo a las tres guías y sorprendentemente el primer punto es muy similar por lo que citaremos lo que NOM-059 en este sentido indican:

- Las dimensiones de las diferentes áreas deben ser en función de la capacidad de producción, de la diversidad de los productos y tipo de operaciones a las que estén destinadas.
- Las áreas deben estar separadas e identificadas, el flujo de materiales y personal debe ser tal que no ponga en riesgo la calidad de los productos y procesos, es decir evite la contaminación cruzada; idealmente debe ser unidireccional.
- Las áreas deben de contar con suministro de energía eléctrica, iluminación, temperatura, humedad y ventilación apropiada; para que no afecte al producto ni a los operadores.
- También deben de existir procedimientos para el manejo y control de las plagas.

WHO resalta la importancia de minimizar el riesgo de contaminación tanto hacia dentro de la planta como hacia el entorno. Al igual que en la NOM-059 recomienda el acabado sanitario en las instalaciones para facilitar la limpieza.

WHO y NOM indican que deben contarse con áreas independientes en todo aspecto para la fabricación de penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunosupresores, hormonales, hemo derivados, biológicos virales y otras sustancias de alto riesgo, pero CRF solo hace referencia a los penicilínicos.

Así mismo indican que las instalaciones de bioterio y los laboratorios de control de calidad deben de contar con sistemas críticos independientes a los sistemas de Buenas Prácticas de Fabricación.

WHO proporciona varias indicaciones en cuanto a la división y manejo de los almacenes. Los cuales deben de contar con área diferentes para el manejo de materias primas, gráneles, material de empaque y producto terminado. Se indica que deben contar con áreas de recepción, cuarentena, producto liberado, rechazo, devoluciones y recall de productos. Además toma en cuenta la necesidad de tener áreas específicas de muestreo y retención para productos narcóticos y otras sustancias de abuso o que representen un riesgo en su manejo.

Siguiendo las recomendaciones de WHO punto 12.23 se sugiere agregar el punto explícito sobre el área de surtido y pesado de insumos para la fabricación

8.2.12.4 Se debe contar con un área separada para el pesado y surtido de los insumos que cuente con sistemas de control que prevengan la contaminación cruzada.

Cada Guía de BPF da recomendaciones en cuanto a los sistemas críticos, los cuales de acuerdo a NOM-059 deben de encontrarse ocultas, pero su diseño debe ser tal que permita su mantenimiento. Los sistemas críticos son:

- Agua
- Aguas Residuales
- Iluminación
- Ventilación.

La NOM-059 contempla las generalidades que deben cumplir los sistemas críticos sin embargo el formato actual no se hace una separación por temas como sucede en CFR 211 subparte C “Edificios e Instalaciones” o en WHO en su punto 12 por se recomienda hacer la separación por temas lo que facilita la comprensión de la información y disminuye el riesgo de alguna omisión durante una visita de verificación.

11. Control de la fabricación:

El control de la fabricación corresponde al punto 9 de NOM-059 el cual contempla el control de fabricación de forma general para después desglosar señalar los controles para las materias en su adquisición y recepción almacenamiento y posterior surtido. Siguiendo cada uno de los puntos dependiendo de la forma farmacéutica y el acondicionamiento de las mismas. CFR 21 211 contempla las generalidades del control de la producción en su sección F desde el punto 211.100 hasta 211.115 y las operaciones de acondicionamiento en la sección G puntos 211.122 hasta 211.137. Los controles a los insumos los contempla en la sección E puntos 211.80 hasta 211.94 Por su parte WHO dedica el punto 16 siendo una de las preocupaciones de esta norma el evitar la contaminación cursada y bacterial durante los procesos de fabricación.

11.1 Materiales

NOM en su sección 9 9.2, 9.3 y 9.4 nos habla de las precauciones que se deben de tener en la adquisición, recepción, almacenamiento y surtido de materiales mientras que CFR dedica la sección E a este rubro y WHO dedica el punto 14, las tres normas presentan recomendaciones similares entre las que destacan:

Deben existir procedimientos escritos que describan con detalle suficiente las actividades de recibo, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, análisis, aprobación o rechazo de todos los componentes y materiales de empaque los cuales se deben de seguir, al pie de la letra.

Todas materias primas y materiales de empaque deben ser aislados en cuarentena hasta que sean examinados y analizados por la unidad de calidad. CRF nos indica que ninguna materia prima puede ser usada hasta ser liberada por calidad. Los muestreos de los materiales deben ser llevados a cabo de acuerdo a un criterio estadístico. CFR 21 en u punto 211.84 nos indica las precauciones para llevar a cabo el muestreo, sin embargo lo correcto sería tomar en cuenta las características del material a muestrear para tener las precauciones necesarias apoyándonos en las hojas de seguridad de los materiales.

Todos los contenedores deben de estar identificados de manera adecuada. La identificación debe incluir un número distintivo que se relacione directamente con el número de lote del material. Cuando se reciba cada uno de las materias debemos de verificar que los contenedores se encuentren íntegros y sin daño físico externo.

Siguiendo el lineamiento de NOM-059 el almacén se debe de manejarse bajo el principio de primeras entradas primeras salidas. Misma recomendación que hace CFR en su punto 211.86.

Las materias primas cuya fecha de vigencia haya vencido debe ser almacenada de forma separada a la vigente hasta que se decida si se re analizará o se rechazara

Todo producto rechazado se debe almacenar de manera independiente y además deben ser identificados para evitar confusiones.

11.2 Control de la Producción de las formas farmacéuticas

En este punto NOM-059 es específica y describe ampliamente los controles que se deben llevar a cabo sin embargo es pertinente sugerir algunos cambios al punto dedicado a los controles de formas farmacéuticas estériles con la finalidad de no dar cabida a interpretación. Por lo que se sugiere modificar el punto 9.5.4.6 que dice:

9.5.4.6 En las áreas controladas clases A, B, y C (Apéndice Normativo A) debe estar presente el mínimo de personas necesarias, que deben de seguir las técnicas asépticas aplicables de acuerdo al procedimiento correspondiente. En la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior

Debería decir:

9.5.4.6 En las áreas controladas clases A, B, y C (Apéndice Normativo A) debe estar presente únicamente el personal necesario y deben de seguir las técnicas asépticas aplicables de acuerdo al procedimiento correspondiente. En la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior

Ya que “mínimo de personas” es relativo y depende de lo que se considere mínimo necesario, sin embargo “únicamente” no deja espacio a la interpretación.

También se sugiere adicionar un punto relativo al mantenimiento de estas áreas cuando se requiera introducir herramienta

9.5.4.11.1 Las herramientas y equipos que ingresan en el área para llevar a cabo cualquier tipo de mantenimiento se deben de limpiar y sanitizar las herramientas y equipos, de acuerdo al procedimiento correspondiente.

11.3 Maquiladores o contratación de terceros

Cabe mencionar que además de los controles de fabricación la NOM-059 contempla un apartado para maquilas en el que al igual que WHO en su punto 7 Producción y análisis por contratistas indica que el maquilador está obligado a cumplir con esta Norma Oficial Mexicana. Y obliga al fabricante a asentar en un documento las responsabilidades y obligaciones entre el maquilador y el titular del registro las cuales deben estar claramente establecidas en un documento de acuerdo a la presente Norma. De acuerdo a la presente norma el dueño del registro está obligado a realizar la transferencia de tecnología al maquilador y realizar la validación correspondiente con lo que se asegura que la fabricación se llevara a cabo de acuerdo a lo aprobado en el registro sanitario por la autoridad.

11.4 Control Analítico

Control de calidad es el área encargada de asegurarse; mediante pruebas; físicas y químicas, que los productos no sean liberados si no cumplen satisfactoriamente con las características de calidad, establecidas. De acuerdo a las guías el laboratorio de control de calidad debe estar separado físicamente de las áreas de Fabricación y de almacenamiento.

En lo que respecta a Control analítico de la producción este punto se debería de separa en uno independiente siguiendo el formato de CFR y WHO que contemplan dichas operaciones por separado. CFR en su sección I contempla las operaciones del laboratorio de control de calidad y WHO hace lo propio en el punto 17 tomando en cuenta que los sistemas de control de calidad son complementarios.

WHO nos dice que control de calidad no se debe limitar al laboratorio sino que debe de intervenir en las decisiones de calidad del producto haciendo hincapié en el hecho de que el área de calidad debe ser independiente del área de fabricación

Adicionalmente CFR y NOM nos indican como requisito contar con un programa de calibración para los instrumentos y aparatos utilizados en los análisis, para garantizar la exactitud y precisión de los equipos dentro de los rangos de medición.

Por su parte CFR nos indica en el punto 211.165 nos dice que:

- Para cada lote fabricado es necesario determinar satisfactoriamente la identidad y potencia del activo.
- Cuando sea necesario garantizar la esterilidad y a pirogenicidad de los productos estériles.

Por su parte CFR en su punto 211.100 nos dice que los procedimientos de esta área deben de seguirse al pie de la letra y los procesos deben documentarse al mismo tiempo que son realizados. Cualquier desviación a los procedimientos deberá ser justificada y aprobada. Por lo que se considera pertinente aumentar el siguiente punto

9.8.11.2 Debe existir un registro de la preparación de las soluciones reactivo donde se indiquen los reactivos utilizados en la preparación de la soluciones, lote, fecha de caducidad del reactivo y deberá incluir los cálculos del factor de valoración cuando aplique, nombre de quien lo preparo y de quien verifico los cálculos

Puesto que el análisis de los productos se debe llevar a cabo con reactivos vigentes y de acuerdo a lo indicado en la bibliografía correspondiente sin embargo esto debe quedar documentado para dar tras habilidad al análisis y es especialmente útil cuando se tiene un resultado fuera de especificación.

11.5 Modificaciones propuestas a la sección de Control de la producción

Con anterioridad se ha mencionado la necesidad de incluir las generalidades de las PBF para productos biotecnológicos. Los procesos biotecnológicos pueden ser de diferente naturaleza dependiendo de la fuente del producto y los métodos de producción y purificación por ejemplo algunos de ellos provienen de cepas de microorganismos, extracciones de tejidos, técnicas de DNA recombinante, e incluso de propagación de microorganismos en embriones animales. Entre los productos que son fabricados con estas técnicas se encuentran las enzimas, hormonas, vacunas, inmunoglobulinas, derivados de sangre humana.

WHO en su documento hace recomendaciones sobre las BFP sin embargo como México no cuenta con una norma al respecto considero pertinente hacer la adición a esta norma de lo que considero los puntos críticos de la BPF para biotecnológicos. Es importante señalar que dada la naturaleza de estos procesos es necesario que el personal sea capaz de manejar una contingencia. Por lo que se debe adicionar la siguiente información:

9.5.5 Control de la producción de productos biotecnológicos.

9.5.5.1 El personal involucrado en la producción de productos de biológicos debe estar altamente capacitado en este tipo de procesos y tener entrenamiento para manejar cualquier contingencia durante el proceso.

9.5.5.2 El personal de las áreas de producción de biológicos no deberá de circular por cualquier otra área de producción o cualquier área donde se manejen animales de laboratorio o cepas microbiológicas.

9.5.5.3 Se debe contar el mínimo necesario de drenajes en las áreas de producción de productos biológicos y estos deben tener algún mecanismo que impida el reflujo de los desechos y un mecanismo que permita la desinfectar de estos, dichos drenajes deben de fácil limpieza.

9.5.5.4 Las áreas de fabricación y el equipo debe estar diseñado de forma tal que permita la descontaminación por fumigación además de ser limpiadas y santizadas cada vez

9.5.5.5 El sistema de ventilación debe ser exclusivo para estas áreas y no debe compartirse con ninguna otra área de fabricación.

9.5.5.5.1 El área donde se utilicen microorganismos potencialmente patógenos la presión del aire puede ser negativa, el aire debe pasar por filtros y no debe de re circulase.

9.5.5.6 Cuando en la producción de biológicos se incluyan microorganismos formadores de esporas, vacunas desactivas, toxoides y extractos bacterianos se deben ocupar instalaciones estrictamente dedicadas a estos productos mismas que deben descontaminarse, limpiarse y sanitizarse después de la desactivación del microorganismo una vez terminado el proceso.

9.5.5.7 Deben existir áreas y equipos dedicados exclusivamente a la fabricación de productos derivados de plasma o sangre humana

9.5.5.8 Tuberías, válvulas y filtros deben ser totalmente aptos para la esterilización por vapor.

9.5.5.9 Las cepas y microorganismos utilizados para la producción de biológicos deben estar contenidos en recipientes que impidan la contaminación y/o fuga de estos, resguardados en un área específica para este fin y solo personal autorizado podrá tener acceso a ellos.

9.5.5.9.1 Todos los contenedores de estos los materiales deben estar claramente identificados con etiquetas que resistan las condiciones de almacenamiento y transporte.

9.5.5.9.2 Durante el uso y transvase de las cepas se debe evitar la contaminación de cruzada, manipulando una cepa a la vez y evitando la generación de aerosoles.

9.5.5.9.3 Todo el material y equipo utilizado durante el transvase debe ser descontaminado limpiado y sanitizado adecuadamente,

9.5.5.10 Todos las materias primas deben ser pesadas y preparadas fuera del área de producción, una vez que los contenedores con estos materiales entren al área estos no podrán salir hasta haber sido descontaminados, en caso de que existieran sobrantes de los materiales estos deberán de desecharse como residuos infecto biológicos.

9.5.5.11 Los bioterios de animales dedicados a las prueba de los productos biológicos deben de contar con una área aislada de cuarentena, un área para la desinfección de las jaulas y un área para colocar los cuerpos de dichos animales antes de su incineración, todo material ocupado en estas instalaciones debe ser lavado con vapor de preferencia.

9.5.5.11.1 Las condiciones de salud de los animales deben ser monitoreadas y registradas periódicamente.

9.5.5.11.2 El personal que labora en el bioterio debe de contar con vestimenta, vestidores y regaderas de uso exclusivo para ellos.

9.5.5.12 Los recipientes y/o equipos usados durante la fabricación deben estar claramente identificados indicando que proceso y que microorganismo o cepa se encuentra en uso.

9.5.5.13 Se debe verter con los medios de cultivo a los fermentadores teniendo especial cuidado en no derramar este no generar aerosoles y/o salpicaduras durante este proceso.

9.5.5.13.1 Cuando se dé el proceso de in activación se deben identificar claramente los equipos y/o fermentadores que son inactivados de los que todavía permanecen activados para evitar la contaminación cruzada

9.5.5.14 Los procedimientos de purificación deben ser validados estableciendo los tiempos:

9.5.5.14.1 Entre el fin del proceso de producción y/o in activación y el inicio de la purificación

9.5.5.14.2 Entre la purificación y la esterilización (cuando aplique)

9.5.5.15 La esterilización de los productos biológicos se debe llevar a cabo siguiendo las recomendaciones del punto **9.5.4**

9.5.5.16 El laboratorio de control de calidad para productos biológicos debe estar separado de las instalaciones de producción y debe de ser auto contenido con espacio suficiente para la conservación de muestras.

9.5.5.16.1 Las pruebas de control de calidad deberán demostrar la identidad, calidad y estabilidad del producto final.

9.5.5.17 La fecha de caducidad se deduce de los estudios de estabilidad de acuerdo a la normatividad vigente.

Como el Control de Calidad es complementario a las BPF se considera pertinente la creación de una guía oficial para la industria farmacéutica de buenas prácticas de laboratorio

12. Equipos.

Los equipos deben ser de tamaño y diseño adecuado al proceso en el que se pretende usar estos equipos y deben estar localizados de manera tal que se facilite su operación, limpieza y mantenimiento. La parte del equipo que este en contacto con el producto no debe ser reactiva, aditivas o adsorbtivas como para evitar que se alteren las propiedades del producto. Ningún aditivo del equipo tales como lubricantes o refrigerantes deben entrar en contacto con el producto.

Todos los servicios acoplados a los equipos deben estar etiquetados para indicar su flujo y contenido.

Todos los equipos que así lo requieran deben de ser calibrados periódicamente. Y los equipos que sean manejados por sistemas de computadora deben ser software validados y los equipos deben estar calificados. Además se debe contar con procedimientos normalizados de operación de cada uno de los equipos, procedimientos de limpieza y de mantenimiento. Y se debe contar con un programa de mantenimiento preventivo de los equipos.

Es importante señalar que en todas las normas se indica como parte de las BPFs el identificar el equipo que se está utilizando con el nombre del producto que se está elaborando y se debe de limpiar inmediatamente después de utilizarlo.

NOM-059 es la única guía que nos indica en la sección de equipos que el equipo debe estar calificado de acuerdo al producto que se va a fabricar. Las recomendaciones de validación se encuentran en el punto 14 y Establece que los programas de computación de los equipos deben de estar protegidos contra modificaciones no autorizadas, y además debe de respaldarse la información de los sistemas y mantenerla en resguardo. NOM-059 también contempla el hecho de requerir un mantenimiento correctivo al equipo y nos dice que debemos de contar con un PNO para realizar tal actividad.

El CFR titulo 21 no incluye dentro de la sección dedicada a BPF el manejo de los registros electrónicos esta información se encuentra en la Subparte 11 de dicho documento pero además cuenta con una guía denominada U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry Guidance for industry: Part 11 Electronic Records, Electronic Signatures-Scope and Application, Pharmaceutical CGMPs

editada Agosto 2003 donde indica con ampliamente los requerimientos de este tipo de sistemas.

WHO en su punto 4 dedica una sección completa de Calificación y Validación de equipos. Donde indica la necesidad de calificar los equipos en sus diferentes modalidades:

- Calificación del diseño
- Calificación de la instalación
- Calificación de la operación
- Calificación del desempeño.

En lo relativo a los equipos se debe tener un expediente para cada equipo que contenga los manuales originales ya que en la operación se realiza en base a los PNOs Este punto es complemento del punto 11.4.2.4 de NOM-059 sobre la calificación del equipo-

10.2.5 Debe existir un expediente por cada equipo el cual debe contener al menos las especificaciones originales del equipo, el nombre del proveedor, los manuales originales del equipo y la documentación de la instalación del mismo y su calificación inicial.

Además cualquier cambio que impacte el estado de calificación del equipo o su eficiencia tendrá un impacto en el estado de validación del proceso al que pertenece por lo tanto se debe de evaluar este cambio a través del sistema de control de cambios, por lo que se debe adicionar un punto específico al respecto.

10.2.6 Cualquier cambio a los equipos que altere su descripción, su estado de calificación o que tenga un impacto en su eficiencia debe documentarse a través el sistema de control de cambios.

13. Desviaciones o no conformidades

Las BPF así como los sistemas de gestión de la calidad no son infalibles y no estarán exentos de errores por lo que debe existir un sistema que asegure que todas las desviaciones o no conformidades a: especificaciones, procedimientos y métodos de análisis sean investigadas, evaluadas y documentadas.

De acuerdo a la NOM-059 Los resultados analíticos fuera de especificaciones confirmados deben considerarse como desviaciones o no conformidades, con lo que deberá generarse una investigación.

WHO a este respecto nos dice que no debe haber desviaciones y si las hay se debe de seguir un procedimiento aprobado. La autorización a tal desviación tiene que ser dada por las personas autorizadas para ello, de manera escrita.

Por su parte CFR en su punto 211.100 nos dice que los procedimientos deben de seguirse al pie de la letra y los procesos deben documentarse al mismo tiempo que son realizados. Cualquier desviación a los procedimientos deberá ser justificada y aprobada.

Aunque WHO y CFR mencionan la necesidad de investigar estos eventos indicando claramente que las acciones tomadas deben ser estar justificadas y aprobadas solo NOM-059 es amplia a este respecto. Siguiendo lo dictado por los sistemas de tipo ISO NOM-059 obliga al fabricante a:

Contar con un PNO que incluya al menos la documentación, investigación, evaluación y decisión final de la desviación o no conformidad .y a establecer un plan de seguimiento documentado para todas las acciones resultantes de una desviación o no conformidad y evaluar la efectividad de dichas acciones.

De acuerdo a NOM-059 el estadístico de las no conformidades del producto debe de formar parte de la Revisión anual del producto.

14. Quejas y Devoluciones

WHO describe una queja como información concerniente a un potencial defecto en el producto y que debe ser manejada con las precauciones que amerite el caso.

Las tres guías nos indican que debemos contar con procedimientos escritos de cómo recibir y manejar las quejas. NOM-059 al igual que las otras guías de BFP nos hace hincapié en la obligatoriedad de atender la queja.

Debemos de contar con un sistema de seguimiento de la queja con el cual demos seguimiento a la queja y además se debe de generar un reporte de investigación el cual no puede ser cerrado hasta concluir la investigación. CFR en su punto 211.198 de la sección I, nos indica que en caso de que no sea necesario realizar una investigación o no se pueda llevar a cabo, esto debe de quedar registrado en el record de la queja.

Además nos indican que se debe notificar a las autoridades cuando el caso lo requiera.

De acuerdo a WHO y CRF la información que se debe de obtener de una queja debe de ser al menos:

- Cuando se pueda saber:
 - Nombre del cliente
 - Dirección
- Nombre del producto
- Potencia (concentración)
- Forma farmacéutica
- De ser posible número de lote
- Detalles de la queja
- Naturaleza de la queja.

Cabe señalar que ninguna de las guías enlaza quejas con los procedimientos de fármaco vigilancia

14.1 Devolución de Producto

La devolución de un producto se puede dar por diferentes razones sin embargo el procedimiento a seguir para el manejo del producto es muy similar. CFR en su sección K puntos 211.204 y 211.208 al igual que NOM-059 en su punto 12 nos indican los siguientes principios para el manejo de producto devuelto:

- Todo producto devuelto debe ponerse en retención temporal /cuarentena y ser evaluados por la Unidad de Calidad para determinar si deben liberarse, reacondicionarse o destruirse
- Deben existir registros de recepción, evaluación y destino
- Debe evaluarse la calidad del producto para garantizar que las cualidades del producto permanecen de acuerdo a las especificaciones de calidad antes de tomar una decisión.

14.3 Modificaciones Propuestas a la sección de Quejas y Devoluciones

Se sugiere modificar la redacción para hacer claro el punto, ya que por cada devolución de producto se debe generar un reporte únicamente

Dice:

12.2.2 Registros de recepción, evaluación y destino. El reporte debe contener lo descrito en el numeral 7.5.6.

Debe decir:

12.2.2 El registro de recepción, evaluación y destino. El reporte debe contener lo descrito en el numeral 7.5.6

Es importante enlazar el sistema de quejas con fármaco vigilancia ya que es muy probable que se pueda recibir una queja relacionada a un evento adverso. Por lo anterior los casos en que las quejas requieren de notificación a la autoridad sanitaria están definidos en la normatividad de fármaco vigilancia vigente NOM 220-SSA1-2002 y es porque existe la sospecha de reacción adversa.

Dice:

12.3.4 Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo, de acuerdo con la normatividad vigente

Debe decir:

12.3.4 Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo, de acuerdo con la normatividad en fármaco vigilancia

15. Retiro de producto del Mercado.

De acuerdo a las normas en BPF debe existir registros de distribución del producto los cuales deben indicar en a quien fue enviado cada lote del producto. Estos registros son indispensables para poder llevar a cabo un retiro de producto del mercado

NOM-059 en su punto 13, WHO en su punto 6 y CFR en su sección H punto 211.150 punto B indican la necesidad de contar con un procedimiento de contar con la información de distribución de los productos para poder realizar un retiro del producto si es necesario.

La descripción más extensa de los requisitos que un fabricante debe cumplir para llevar a cabo un retiro la podemos encontrar en WHO y NOM-059 las cuales indican que:

- Debe existir un sistema para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva
- Debe existir un PNO que indique el responsable de la ejecución y coordinación del retiro, Las actividades de retiro de producto del mercado, que permita que sean iniciadas rápidamente a todos los niveles. Y las Autoridades que deben de ser notificadas de acuerdo a la distribución del producto.

Es muy importante señalar que se debe comprobar la efectividad de este sistema llevando a cabo simulacros.

16. Validación

La validación consiste en contar con la evidencia documentada a través de pruebas y retos definidos de un sistema, proceso, método analítico y/o piezas de equipo cumple con los criterios de diseño y que las provisiones adecuadas han sido establecidas para mantener un estado de control para producir un producto que cumple sus atributos de calidad y con las especificaciones predeterminadas. Pero no podemos hablar de validación sin tener que hablar de calificación. La calificación que son las pruebas y verificación de una pieza de equipo, sistema o subsistema de un proceso para asegurar que esté apto para su uso. Las calificaciones se ocupan de componentes o elementos de proceso, mientras que las validaciones trabajan con el proceso completo de Buenas Prácticas de Fabricación para un producto. El procedimiento de calificación e determinado por un protocolo escrito y aprobado

De acuerdo a WHO en su punto 4 la calificación y validación es parte del trabajo que se debe llevar a cabo para poder probar que los aspectos críticos de la operación de una instalación y sus procesos se llevan a cabo consistentemente. En este punto NOM-059 incluye en el punto 14 los requisitos de validación y calificación de forma muy amplia.

NOM-059 establece como primer requisito la creación de un plan maestro de validación el cual debe tomar en cuenta

- Calificación Equipos
- Procedimientos de fabricación
- Metodologías Analíticas
- Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.
- Sistemas críticos.
- Procesos o métodos de limpieza.

Además de establecer los requisitos que debe cumplir del plan maestro de validación, indica las diferentes etapas de la calificación de los equipos incluyendo los sistemas computacionales y la validación de sistemas críticos, métodos analíticos etc....

En los respecta a los sistemas electrónicos CFR en su punto 11 hace referencia los requisitos que deben de cumplir estos. Sin embargo existe una Guia oficial

denominada Guidance for industry Guidance for industry: Part 11 Electronic Records, Electronic Signatures-Scope and Application, Pharmaceutical CGMPs esta guía es consistente con los requisitos solicitados por la NOM-059 en lo que respecta a firmas y registros electrónicos.

16.1. Modificaciones propuestas a la sección de Validación

El plan maestro es un documento cuyo objetivo primordial es de establecer los lineamientos generales y/o políticas de validación/ calificación de la empresas así como el calendario de validación /calificación para la instalación y sus procesos por lo no debe contener los métodos analíticos, procesos ya que no es su objetivo. Sin embargo el PMV debe incluir en su calendario todos los equipos, procesos, métodos analíticos etc que se validaran /calificaran de acuerdo a las políticas de la empresa. Por lo que es conveniente cambiar la redacción del siguiente punto:

Dice:

14.2.3 El PMV debe contener

Debe decir

14.2.3 El PMV debe incluir

El plan maestro de validación siempre debe de tomar en cuenta cualquier cambio que pueda afectar el estado de calificación y /o Validación por lo que se sugiere cambiar la redacción del siguiente punto:

Dice:

14.2.2.6 Control de cambios.

Debe Decir:

14.2.2.6 Controles de cambios que afecten el estado de validación y/o calificación de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos

La validación de procesos al asegurar la reproducibilidad y control del proceso pueden tener como resultado una optimización en los parámetros de fabricación sin embargo antes de establecer los nuevos parámetros se debe aprobar el cambio a través del sistema de control de cambios

Se adiciona el siguiente punto:

14.3.4 Los cambios derivados de un proceso de validación deberán ser aprobados a través del sistema de control de cambios antes de su implementación y deberán incluir la modificación de toda la documentación afectada.

Para que cualquier método de análisis sea aplicable debe demostrar:³⁵

- Especificidad
- Linealidad
- Reproducibilidad

Por lo que es pertinente señalar la información mínima que debe contar la demostración de la aplicación de un método farmacopeico a un producto.

Dice:

14.5.2 En el caso de métodos farmacopeicos para producto procesado o producto terminado deberán realizarse pruebas que demuestren la aplicabilidad del método a su producto e instalaciones.

Debe Decir:

14.5.2 En el caso de métodos farmacopeicos para producto procesado o producto terminado deberán realizarse pruebas que demuestren la aplicabilidad del método a su producto e instalaciones.

14.5.2.1 La demostración de la aplicabilidad del método deberá de incluir al menos:

14.5.2.1.1 Demostración de la especificidad del método con respecto al producto.

14.5.2.1.2 La linealidad del método

14.5.2.1.3 La reproducibilidad

Con la reforma del artículo 376 de la Ley General de Salud publicada en el DOF el 24 de febrero del 2005 el cual establece el periodo de vigencia del registro sanitario por un periodo de 5 años e indica la posibilidad de solicitar una prórroga al registros al termino de este plazo se sugiere que las validaciones y calificaciones tengan una vigencia de 4 años como máximo de esta forma se garantiza que se ha confirmado el estado de validación al menos una vez durante el plazo de vigencia del registro.

Dice:

14.10.4 Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los reportes correspondientes. Cuando no se presenten cambios a los sistemas descritos en el numeral 14.10.1 o tendencias adversas de acuerdo a lo descrito en el numeral 14.10.3 la calificación o validación debe confirmarse con al menos 1 corrida en condiciones iguales a los de la calificación o validación original, en un periodo que no exceda los cinco años respecto a los estudios originales

Debe decir:

14.10.4 Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los reportes correspondientes. Cuando no se presenten cambios a los sistemas descritos en el numeral 14.10.1 o tendencias adversas de acuerdo a lo descrito en el numeral

14.10.3 la calificación o validación debe confirmarse con al menos 1 corrida en condiciones iguales a los de la calificación o validación original, en un periodo que no exceda los cuatro años respecto a los estudios originales.

17. Control de Cambios

NOM-059 en su punto 15 nos dice que debe existir un mecanismo de control de cambios, que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto y / o reproducibilidad del proceso, método o sistema. Cabe mencionar que el sistema de control de cambios como tal no es mencionado en WHO o en CFR.

Sin embargo en 1997 FDA publica Guía para la industria, SUPAC-MR: Formas posológicas orales sólidas de liberación modificada, Cambios en escala y posteriores a la aprobación, química, fabricación y controles, pruebas de disolución *in vitro* y documentación de bioequivalencia *in vivo*³⁶ donde establece los criterios para calificar los cambios a las formas farmacéuticas orales clasificándolas por nivel de impacto en la bioequivalencia de las mismas. Sin embargo el establecimiento de un sistema que controle los cambios en la instalación debe ser mas amplio pero debe perseguir el mismo objetivo de esta guía: Que la calidad del producto no se vea afectada y se mantenga dentro de las especificaciones aprobadas en el registro sanitario.

El objetivo de un sistema de control de cambios es:

Proveer un mecanismo formal por el cual los cambios en políticas, pnos, protocolos, planes maestros de validación, procedimientos de fabricación, especificaciones de material de empaque, estándares de fabricación especificaciones de materias primas, equipos, e instalaciones relacionadas con la fabricaron del producto, así como todos los documentos relacionados con la fabricación son propuestos, documentados, revisados y aprobados.

Para esto se debe establecer un procedimiento en el cual se deben de clasificar los cambios de acuerdo a su impacto en el producto. Y diseñar los formatos necesarios para la documentación del cambio.

En este punto es importante tomar en cuenta que el seguimiento de los cambios, se puede dividir en dos grandes rubros;

Equipos e instalaciones

Documentos

De acuerdo a NOM-059 debe existir un Comité Técnico por representantes de las áreas involucradas por cada cambio que evalúe y apruebe el cambio propuesto, asegurando su seguimiento y cierre

17.1 Modificaciones propuestas a la sección de Control de Cambios

La prioridad del sistema de control de cambios es la de evitar que cualquier cambio impacte la calidad del producto, por lo que debe cambiar el siguiente punto;

Dice

15.1 Debe existir un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que impactan a la fabricación y calidad del producto. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

Debe decir:

15.1 Debe existir un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que puedan impactar la calidad del producto. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

Los protocolos de Validación también deben estar sujetos al proceso de control de cambios. Ya que la modificación de los mismos puede impactar en el resultado final de la validación.

Dice:

15.3 Debe existir un procedimiento que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: insumos, especificaciones, procedimientos, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas de cómputo.

Debe decir:

15.3 Debe existir un procedimiento que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: insumos, especificaciones, procedimientos, protocolos de validación, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas de cómputo

Un cambio puede afectar PNO's así como la monografía del producto por lo que se deberá asegurar que toda la documentación impactada sea actualizada. Por lo que se debe adicionar el siguiente punto

15.5 Los cambios no podrán ser cerrados hasta que toda la documentación afectada haya sido actualizada con el cambio aprobado

Cuando las condiciones de registro de un medicamento se vean modificadas por un cambio este deberá de notificarse a las autoridades correspondientes de acuerdo a los señalado en el artículo 185 del RIS, por lo que se debe adicionar el siguiente punto.

15.6 Todo cambio en especificaciones, metodologías analíticas y procesos de fabricación deberá ser notificado a las autoridades correspondientes en tiempo y forma.

El someter un lote a estabilidad cuando ha ocurrido un escalamiento o una transferencia de tecnología a un tercero (maquilador) es esencial para garantizar que las características del producto no se han visto afectadas por estos procesos. Esta es una recomendación de las guías SUPAC³⁶

15.7 Cuando se trate en de un cambio en el proceso de fabricación u otro cambio cuyo impacto pueda, comprometer la calidad del producto. Se deberá detener la distribución de dicho producto hasta contar por lo menos con los resultados de estudios de estabilidad aceleradas, que garanticen la calidad del producto.

Cuando se trata de equipos cualquier cambio que afecte el diseño invariablemente afectara también el estado de calificación y deberá ser evaluado.

15.8 Cuando se trate de un cambio a equipos y/o instalaciones es necesario que sea evaluado por un comité mixto que integre áreas tales como validaciones, producción a demás de ingeniería.

15.8.1 Cuando los cambios en equipos y/o instalaciones aumenten o disminuyan la funcionalidad de los mismos se debe de capacitar al personal involucrado

18. Auditorias Técnicas

Todo sistema de calidad debe ser evaluado constantemente²⁶ para garantizar la efectividad de los mismos. Las BPF no son la excepción a esta premisa. Las auditorias son el medio para evaluar las BPF y la efectividad de las acciones correctivas y preventivas que se hayan llevado a cabo.

CFR 211 no contempla un programa de auditorías dentro de sus requisitos pero WHO en su punto 8 “Auto inspecciones y auditoras de calidad” y NOM-059 en su punto 16 Auditorias Técnicas establecen que debe de existir un programa de auditorías técnicas.

WHO es muy amplia en la descripción de los temas que debe cubrir una auditoria entre los que menciona:

- Mantenimiento de equipo e instalaciones
- Equipo
- Control de Calidad
- Documentación
- Sistema de calibración de instrumentos y sistemas de medición
- Manejo de quejas
- Control de etiquetado

NOM-059 define dos tipos básicos de auditoría interna y externa pero resume el alcance de las auditorías internas en un solo punto:

16.1.1 Las auditorías internas deben cubrir los puntos de esta Norma Oficial Mexicana.

18.1 Modificaciones propuestas a la sección de Auditorias

Dada la modificación a los artículos 167 VI, 170 II, 192 bis 2 III del RIS, que establecen: En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen y este provenga de países con los cuales la Secretaria no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de BPF la Secretaria

podrá verificar el cumplimiento de las BPF. Es necesario modificar los siguientes puntos:

Dice:

16.1. Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas y externas.

16.1.1 Las auditorías internas deben cubrir los puntos de esta Norma Oficial Mexicana.

Debe Decir:

16.1. Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas, externas e internacionales

16.1.1 Las auditorías internas e internacionales deben cubrir los puntos de esta Norma Oficial Mexicana.

19. Destrucción y destino final de residuos

La industria químico- farmacéutica es una industria por si misma limpia también genera residuos. Los residuos de una planta de fabricación de medicamentos pueden ir desde papel, etiquetas hasta solventes tóxicas, utilizados en los métodos de análisis.

Una de las premisas fundamentales de WHO en su guía de BPF es evitar la contaminación del producto y del ambiente.

WHO toca el tema de materiales de desecho en sus puntos 14.44 y 14.45, mientras que NOM-059 lo hace en su punto 17. Sin embargo CFR dedica el punto 25 “Environmental Impact Considerations” que aplica a toda actividad relacionada con el titulo 21 del CFR. Dicho punto indica las generalidades en materia de impacto ambiental pero nos remite a las políticas dictadas por “The National Environmental Policy Act of 1969 (NEPA) Política Nacional Ambiental del Acto de 1969 (NEPA)

En México los temas ambientales están regulados por la SECRETARIA DEL MEDIO AMBIENTE Y RECURSOS NATURALES mediante la Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente³⁴ por lo que el manejo de los residuos generados se debe hacer de acuerdo a lo establecido por esta ley y la NOM-059 solo indica:

17.1 Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos.

19.1 Modificaciones propuestas a la sección Destrucción y destino final de residuos:

La destrucción de los residuos debe estar documentada en conformidad con las BPF, el art 38 en de la General de equilibrio ecológico establece que se pueden desarrollar procesos voluntarios para cumplir e incluso rebasar la normatividad por lo que se sugieren los siguiente cambios

Dice

17.1 Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos

Debe decir:

17.1 Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el tratamiento y /o destino final de residuos.

De acuerdo al Art 151 de la Ley Gral de equilibrio ecológico es responsabilidad de quien genera el residuo independientemente de la responsabilidad que tiene la empresa que haga la disposición final del residuo.

17.3 Se debe de contar con la evidencia de la disposición y destino final de los residuos, aun cuando se lleve a cabo por un tercero

De acuerdo a WHO los residuos de procesos biotecnológicos deben considerarse como potencialmente peligrosos y sugiere tratarlos como biológico infecciosos.

17.4 Todos los residuos de la fabricación de productos biotecnológicos deben ser considerados como residuos biológicos infecciosos y se deberá disponer de ellos de acuerdo a la normatividad vigente.

De acuerdo al Reglamento de Insumos para salud en su artículo 40 la destrucción de insumos que contengan sustancias controladas debe llevarse a cabo en presencia de un verificador sanitario.

17.5 La disposición de los residuos que contengan sustancias controladas deberá llevarse a cabo de acuerdo a la normatividad vigente.

De acuerdo a WHO en su punto 14.44 y 14.45 se deben contar con un área de almacenamiento de residuos antes de su disposición final y con recipientes adecuados para el almacenamiento de los sustancias tóxicas e inflamables.

17.6 Se debe contar con un área específica para el almacenamiento de los residuos antes de su tratamiento y/o disposición final.

17.6.1 Se debe contar con contenedores específicos para el almacenamiento de residuos peligrosos que cumplan con la normatividad vigente.

17.6.2 Se debe contar con contenedores especialmente diseñados para el almacenamiento de los residuos de sustancias tóxicas y/o inflamables que cumplan con la normatividad vigente

El Art 150 nos indica que la Secretaría en coordinación con las dependencias a que se refiere el presente artículo, expedirá las normas oficiales mexicanas en las que se establecerán los requisitos para el etiquetado y envasado de materiales y residuos peligrosos. Por lo anterior los contenedores de los residuos deberán de cumplir con estas normas.

20. Discusión

Con la evolución de la tecnología especialmente de la biotecnología los conceptos de las buenas prácticas de fabricación así como el concepto de medicamento genérico se han visto forzados a evolucionar impulsado también por la globalización Si bien es cierto que desde el punto de vista normativo las tres guías indican los lineamientos indispensables de las buenas Prácticas de fabricación estas se ha visto obligadas a evolucionar también. Ejemplo de esto es la reciente publicación de la actualización de la NOM-059-SSA1 el 22 de diciembre 2008.

Al revisar detalladamente las Normas en cuestión es evidente la diferencia en el punto de vista de cada una de ellas así:

- WHO está enfocado hacia el impacto que puede tener el rol humano en las buenas Prácticas de fabricación y hace énfasis en la seguridad del personal que labora en la industria farmacéutica así como su impacto en el medio ambiente.
- CFR es más técnica al orientada más hacia los procesos y sus detalles técnicos que hacia el personal
- NOM, es más específica en la parte de proceso al dividir los procesos en líquidos, sólidos y estériles, manteniendo una posición neutra en el enfoque análisis de riesgo.

La versión 2006 de NOM-059 es más completa que su versión anterior al contemplar temas críticos de los sistemas de BPF como lo son:

- Validación
- Auditorias
- Control de cambios
- Devoluciones y quejas

Sin embargo es notorio que este documento mezcla actividades propias del sistema de aseguramiento de la calidad con las BPF tal es el caso de las auditorias técnicas, desviaciones y control de cambios, ya que estas actividades tienen como objetivo evaluar y asegurar el cumplimiento de la BPF. Además incluye al sistema de Control de Calidad y el manejo de insumos para la fabricación dentro del punto de control de fabricación, siendo este un punto crítico que amerita ser un punto por separado.

De ser necesario la autoridad sanitaria deberá de implementar la publicación de guías oficiales para industria farmacéutica en materia de control de calidad, documentación y/o auditorias que describan de forma amplia estos sistemas.

Otro de los puntos importantes a incluir en la NOM-059 son los principios de BPF para productos biotecnológicos, WHO y FDA cuenta con BPF para estos productos, siendo específica por tipo de producto el CFR.

20.1 Modificaciones sugeridas a formato de la NOM-059

Además de las modificaciones sugeridas en la revisión de cada uno de los puntos de la NOM-059 es necesario hacer cambios al formato de la misma.

Siendo la NOM-059 de observación obligatoria para la industria químico farmacéutica que comercialice sus productos en el país y dada la disposición de la Secretaria de verificar el cumplimiento de las BPF en los países con los cuales la Secretaria no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de BPF. Se debe de ampliar el campo de aplicación que:

Dice

1.2 Campo de aplicación.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria, para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos comercializados en el país, así como los almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración

Debe decir:

1.2 Campo de aplicación.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria, para todos los establecimientos nacionales y extranjeros dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos comercializados en el país, así como los almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.

Con el fin de Mantener la secuencia de los pasos lógicos en una planta de fabricación puesto que las instalaciones y los equipos tiene que ser calificados y los procesos

validados, estado que debe permanecer vigente aun cuando se susciten cambios se sugiere cambiar la secuencia actual de los puntos como sigue:

- 9.** Control de la fabricación
- 10.** Equipo de fabricación
- 11.** Validación
- 12.** Control de cambios
- 13.** Desviaciones o no conformidades

El concentrado de las modificaciones sugeridas se encuentra en el Anexo 1 Control de Cambios para Modificaciones Propuestas a la Norma Oficial NOM-059-SSA1-2006.

También se incluye en el Anexo 2 la NOM-059-SSA1- 2006 que incluye las modificaciones sugeridas incluyendo los ajustes en la numeración.

22. Conclusión:

La NOM-059 debe ser una guía de observancia obligatoria que establezca de manera clara y objetiva con una base técnica y legal sólida los requisitos que deben de cumplir en materia de BPF la industria farmacéutica nacional así como para la industria extranjera que pretenda comercializar sus productos en territorio nacional. Por lo que de ninguna manera se debe obviar ningún concepto y/o información requerida para comprobar el cumplimiento de la misma, teniendo como resultado un proceso de verificación *in situ* totalmente transparente y no cuestionable. Proveyendo a la autoridad sanitaria de un mecanismo altamente confiable para establecer los alcances de las visitas de verificación sanitaria por línea de producto o por instalación.

En este sentido es importante que la NOM-059 cuente con un formato adecuado pero lo más apegado posible al formato de las normas internacionales reconocidas como lo son WHO o ICH e incluso FDA que facilite la comprensión y aplicación de la misma especialmente para la industria extranjera.

En lo que respecta a los medicamentos biotecnológicos, si bien el RIS define de forma amplia a estos productos y establece los requisitos para la obtención del registro sanitario no existe normatividad específica en buenas prácticas de fabricación.

La FEUM³⁸ ha logrado armonizar algunas metodologías de análisis fisicoquímico e inmunoquímico que garantizan la calidad y eficacia de algunos de estos productos, siendo prioritarios los métodos para la evaluación de las vacunas. FEUM³⁸ cuenta con un total de 59 monografías de productos biotecnológicos de los cuales 35 son de origen biológico y 24 productos hemo derivados.

Es cierto que la variabilidad de intrínseca de los procesos y fuentes de los medicamentos biotecnológicos así como los riesgos potenciales de contaminación son complejos es indispensable establecer los requisitos básicos de BPF para estos, con un enfoque de evaluación de riesgo.

Por lo anterior es necesario incluir dentro de la NOM-059 los principios de BPF para los productos biotecnológicos ya que la actualmente no existe normatividad específica para el control y regulación de los mismos.

23. Bibliografía

- 1) Norma Oficial Mexicana NOM-001-SSA1-93, Que instituye el procedimientos por el cual se revisará, actualizará y editará la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
- 2) Norma Oficial Mexicana NOM-048-SSA1-1993, Que establece el método normalizado para la evaluación de riesgos a la salud como consecuencia de agentes ambientales.
- 3) Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-1993 Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (Derogada)
- 4) Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-1993 Etiquetado de medicamentos
- 5) Norma Oficial Mexicana NOM-0164 SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación de fármacos
- 6) Norma Oficial Mexicana NOM-176-SSA1-1998, Requisitos sanitarios que deben de cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano
- 7) Norma Oficial Mexicana NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos
- 8) Norma Oficial Mexicana-NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (Modifica a la NOM-059-SSA1-1993, Publicada el 31 de Julio de 1992)
- 9) FDA, CDRH, Code of Federal Regulations, Title 21-Food and Drugs, subchapter C-Drugs: General, part 211 Current Good Manufacturing practice for finished pharmaceuticals, 1 de April 2008, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm>, 18 de Febrero 2009
- 10) FDA, Pharmaceutical cGMP Initiative Questions and Answers, August 21 2002, www.fda.gov/oc/guidance/qsas.html. 3 de Mayo, 2007

- 11) FDA, CDER, Pharmaceutical cGMPs for the 21 st Century- A Risk-Based Approach, Agosto 21 2002, www.fda.gov/cder/gmp/21stcenturysummary.htm, 3 de Mayo 2007
- 12) Pharmaceutical cGMPs for the 21 st Century- A Risk-Based Approach: Second Progress Report and Implementation Plan, Febrero 20, 2003, www.fda.gov/cder/gmp/2ndProgressRept_Plan.htm, 5 de Marzo, 2007
- 13) WHO Technical Report Series, No. 908, 2003 Anexo 4 guía “Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical Products main principles”
- 14) WHO, Quality assurance of pharmaceuticals A compendium of guidelines and related materials *Volume 2, 2nd updated edition* Good manufacturing practices and inspection. 2007
- 15) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-third Report, WHO Technical Report Series 834, Geneva, 1993
- 16) Guía de Buenas Prácticas de Buenas Prácticas de Fabricación para la Fabricación de farmoquímicos, CIPAM, México, D.F., 1991
- 17) Guía de Buenas Prácticas de Documentación, 1ra Edición, CIPAM, México, D.F. 1999.
- 18) Guía de Buenas Prácticas de Fabricación: Personal que labora en la industria químico-farmacéutica, 1ra Edición, CIPAM, México 1997.
- 19) Carol De Sain, Documentation Basics, that Support Good Manufacturing Practices, ADVANSTAR Communications, 1993, USA.
- 20) U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry Guidance for industry: Part 11 Electronic Records, Electronic Signatures-Scope and Application, Pharmaceutical CGMPs Agosto 2003
- 21) Islas Pérez, Valentín *Breve historia de la farmacia en México y en el mundo*, México, Asociación Farmacéutica Mexicana México (1992),
- 22) Ramirez López, Derecho a la Salud, editorial SISTA, México 2003

- 23) Ley General de Salud, México: editorial SISTA, México 2008, y sus reformas y adiciones hasta el 5 de Enero 2009 publicadas en el Diario Oficial de la Federación,
- 24) Servat, A., Calidad Metodología para documentar el ISO-9000 version 2000 editorial Prentice Hall, México 2005
- 25) Montañó Larios, ISO 9001:2000 Guía práctica de normas para implantarlas en la empresa, editorial Trillas, México 2003
- 26) ISO 9001-2000, Sistemas de Gestión de la Calidad, Requisitos, Editada por el Comité Europeo de Normalización, Diciembre 2000.
- 27) ISO 13485:2003, Medical devices- Quality Management systems- Requirements for regulatory purposes. Editada por International Organization for Standardization, ISO 2003
- 28) Secretaría de Salud, Portal Salud, Secretaria de Salud Edificio Sede, 5 de febrero 2007, <http://portal.salud.gob.mx/contenidos/secretaria/secretaria.html>, 22 de abril 2009.
- 29) COFEPRIS; Comisión Federal para la Protección Contra Riesgo Sanitario, COFEPRIS de la A a la Z, Farmacovigilancia, 22 de abril 2009 <http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/farmacovigilancia>, 22 de abril 2009
- 30) COFEPRIS; Comisión Federal para la Protección Contra Riesgo Sanitario, Marco Jurídico, Leyes (pagina uno), 17 de abril 2009, http://www.cofepris.gob.mx/wb/cfp/marco_juridico, 22 de abril 2009.
- 31) ICH, Guidelines QSEM, ICH Guidelines Quality Topics, 4 de Junio 2008, <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>, 15 de April 2009
- 32) Reglamento de Insumos para la Salud, Editorial SISTA y sus actualizaciones publicadas en el Diario Oficial de la Federación, 4 de febrero de 1988 y sus reformas hasta el 2.de Enero 2008
- 33) CONSTITUCIÓN POLÍTICA DE LOS ESTADOS UNIDOS MEXICANOS, y sus actualizaciones hasta 26-09-2008 publicadas en DOF
- 34) SECRETARIA DEL MEDIO AMBIENTE Y RECURSOS NATURALES. Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente.- México: Diario

Oficial de la Federación, 28 de enero de 1988 y sus reformas hasta el 16 de Mayo del 2008

- 35) PAHO, PAHO en español, Validación de Procesos, Rebeca Rodriguez Experto en Medicamentos FDA, Taller de Validación OMS Guatemala, Mayo 4, 2004 <http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/EV/bpm-validacion-procesos-fda.ppt#23>, 5 de abril 2009
- 36) FDA, CDER. Guidelines, Guia para la industria, SUPAC-MR: Formas posologicas orales sólidas de liberación modificada, Cambios en escala y posteriores a la aprobación, química, fabricación y controles, pruebas de disolución in vitro y documentación de bioequivalencia in vivo, FDA, Centro de Evaluación e investigación de Fármacos (CDER) USA, septiembre 1997 (<http://www.fda.gov/CDER/audiencias/iact/spanish3.htm>), 28 Marzo, 2009
- 37) Guidance for Industry, Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations, FDA, Center for Drug Evaluation and Research, USA Septiembre 2006
- 38) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8a edición, Vol II, pag 2193-2246, Secretaría de Salud, México 2004.

24. Abreviaturas

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación o GMP's por sus sigla en ingles (Good Manufacturing Practices)
COFEPRIS:	Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitario
CFR:	Code of Federal Regulations
DOF.	Diario Oficial de la Federación
FDA	Food and Drug Administration, entidad regulatoria en materia de salud de Los Estados Unidos de Norteamérica
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
INVIMA,	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos en Colombia,
NOM-	Norma Oficial Mexicana
NOM-059:	NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos
ONU	Organización de las Naciones Unidas
OMS	Organización Mundial de la Salud WHO por sus siglas en ingles (World Health Organization)
RIS-	Reglamento de Insumos para la Salud
SSA	Secretaría de Salud y Asistencia, entidad regulatoria en materia de salud Mexicana

Anexo 1

CONTROL DE CAMBIOS PARA MODIFICACIONES PROPUESTAS
A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006, BUENAS
PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA
INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA
FABRICACION DE MEDICAMENTOS

CONTROL DE CAMBIOS PARA MODIFICACIONES PROPUESTAS A LA NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	1. Objetivo y campo de aplicación	1. Objetivo y campo de aplicación	No Aplica
1	<p>1.2 Campo de aplicación.</p> <p>Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria, para todos los establecimientos dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos comercializados en el país, así como los almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.</p>	<p>1.2 Campo de aplicación.</p> <p>Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria, para todos los establecimientos nacionales y extranjeros dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos comercializados en el país, así como los almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.</p>	<p>Se adiciona esta información para que la norma tenga concordancia absoluta con el Reglamento de Insumos para la Salud artículo 167 VI, 170 II, 192 bis 2 III, que establecen: En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen y este provenga de países con los cuales la Secretaria no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de BPF la Secretaria podrá verificar el cumplimiento de las BPF.</p>
	INDICE	INDICE	No Aplica
2	<p>10. Equipo de fabricación</p> <p>11. Desviaciones o no conformidades</p> <p>12. Devoluciones y quejas</p> <p>13. Retiro de producto del mercado</p> <p>14. Validación</p> <p>15. Control de cambios</p>	<p>9. Control de la fabricación</p> <p>10. Equipo de fabricación</p> <p>11. Validación</p> <p>12. Control de cambios</p> <p>13. Desviaciones o no conformidades</p>	<p>Mantener la secuencia de los pasos ya que las instalaciones y los equipos tiene que ser calificados y los procesos validados. El estado de validación y calificación debe permanecer vigente aun cuando se susciten cambios.</p>
	3. Definiciones	3. Definiciones	No Aplica
3	No aplica	<p>3.23 Calificación de Personal es la evidencia documentada de que el personal cuenta con la capacitación y entrenamiento para llevar a cabo correcta y efectivamente las actividades que se le han designado.</p>	<p>De acuerdo a WHO ¹³ el personal debe estar calificado para llevar a cabo sus actividades (punto 9 personal) así mismo es un requisito de CFR 211.25, por lo que es necesario definir el termino Calificación de Personal.</p>

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
4	No aplica	3.32. Control de Calidad. Son el conjunto de pruebas físicas, químicas y/o microbiológicas que garantizan que el producto cumple con las especificaciones de calidad y es apto para su uso.	Los artículos 10 y 15 del RIS ²⁰ establecen que los fabricantes de medicamentos e insumos deberán llevar a cabo el control analítico de estos.
5	3.30 Control de cambios, a la evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto	3.31 Control de cambios, Es la evaluación documentada de cualquier cambio en la documentación, instalaciones y equipo que pudiera impactar en la calidad del producto.	La ampliación de la definición obedece a la necesidad de no dejar cabida a la libre interpretación del término ya que la evaluación de cualquier cambio así como el cambio mismo deben quedar documentados.
6	3.33 Documento (Expediente) maestro, al documento autorizado que contiene la información para realizar y controlar las operaciones de los procesos y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.	3.35 Documento maestro de Registro, Es el conjunto de documentos que contiene la información técnica y científica que demuestra la identidad y pureza de los componentes del producto así como la información relativa a la estabilidad, seguridad y uso de producto que se presento para el registro del mismo y que fue autorizado por la autoridad sanitaria	El RIS en su capítulo III Registros establece los requisitos necesarios para obtener el registro sanitario de un producto información de la cual el fabricante debe mantener una copia ya que esta documentación establece las especificaciones aprobadas por la Secretaria.
7	3.40 Expediente legal, al conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado	3.42 Expediente legal, al conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y puede ser comercializado de acuerdo a las condiciones de venta e indicaciones terapéuticas aprobadas.	El expediente legal de un medicamento registrado debe de incluir además del oficio de registro los proyectos de etiqueta y las versiones amplia y reducida de la información para prescribir autorizados por la Secretaria mismos que requieren de autorización previa a su modificación de acuerdo a los artículos 185, 186y 187 del RIS
8	No aplica	3.43 Expediente maestro o monografía del producto. Al conjunto de documentos que contienen la información para realizar y controlar las operaciones, procesos, análisis y actividades relacionadas con la fabricación de un lote del producto.	Separar el expediente de registro de la documentación que se utiliza durante la fabricación. WHO ¹³ define a este documento como "master formula" formula maestra en su sección de glosario sin embargo y siguiendo la línea de esta norma la traducción correcta debe ser Expediente maestro o monografía del producto.
9	No aplica	3.64 Operaciones críticas a las operaciones unitarias que por las características propias pudieran afectar la calidad del producto.	Definir que es una operación critica para evitar interpretaciones del termino.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
10	No aplica	<p>3.72 Producto biotecnológico o biomedicamento. Es toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.</p>	<p>La adición de este término obedece a la necesidad de ampliar las BPF también a los productos de origen biotecnológico los cuales no cuentan con al día de hoy con una guía de BPF específica y que son comercializados en territorio nacional la definición se toma del Artículo 81 del RIS</p>
11	No aplica	<p>3.81 Registro Sanitario, Es la asignación alfa numérica que la Secretaria otorga a un producto farmacéutico que autoriza su uso y/o comercialización en territorio nacional.</p>	<p>Se establece la definición de acuerdo a los artículos Artículo 361 de la Ley General de Salud y 165 RIS</p>
12	No aplica	<p>3.92 Sistema de gestión de la calidad. Es el sistema que identifica, documenta, mide, analiza e implementa las acciones necesarias para garantizar de la efectividad de los procesos de una compañía</p>	<p>La definición se adiciona para estar en concordancia con las normas ISO citadas en esta norma.</p>
13	No aplica	<p>PCPS Primeras caducidades primeras salidas</p>	<p>El sistema de Primeras caducidades primeras salidas es aplicado en la industria por lo que veo la necesidad de adicionar estas siglas como parte de las abreviaturas.</p>
	5. Organización	5. Organización	No aplica
14	<p>5.2 Debe existir un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que los responsables de las unidades de producción y calidad de la más alta jerarquía no reporten el uno al otro.</p>	<p>5.2 Debe existir un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que los responsables de las unidades de producción y calidad de la más alta jerarquía no reporten el uno al otro.</p> <p>5.2.1 Los responsables de las unidades de producción y calidad deben tener estudios en el área farmacéutica, química y/o biológica.</p> <p>5.2.2 Los responsables de las áreas de</p>	<p>Se mueven los puntos 5.6 y 5.6.2 hacia el punto 5.2 para dar continuidad en el punto en concordancia con la Ley General de Salud artículo 257 y 260. Además armonizamos con WHO y CFR en la secuencia de este punto.</p>

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
		fabricación, producción y calidad deben tener como mínimo estudios de licenciatura, así como título y cédula profesionales o documento equivalente para el caso de extranjeros.	
	6. Personal	6. Personal	No aplica
15	6.2 El personal responsable de la fabricación y control de los medicamentos, incluyendo personal temporal, debe estar calificado, con base en su experiencia, formación o capacitación, para la función que desempeña. La calificación debe estar documentada	6.2 El personal responsable de la fabricación y control de los medicamentos, incluyendo personal temporal, debe estar calificado, con base en su experiencia, formación o capacitación, para la función que desempeña. La calificación debe estar documentada	El incluir una definición de calificación de personal nos permite eliminar la frase “La calificación debe estar documentada”
	6.3 Debe existir un programa documentado continuo para la capacitación y adiestramiento del personal en las funciones que le sean asignadas. 6.3.3 Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, instructores, frecuencia y sistema de evaluación. Debe quedar evidencia de su realización.	6.3 Debe existir un programa documentado continuo para la capacitación y adiestramiento del personal en las funciones que le sean asignadas. 6.3.1 Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, instructores, frecuencia y sistema de evaluación. Debe quedar evidencia de su realización.	Se mueve el punto 6.3.3 para que se convierta en 6.3.1 para mantener la continuidad del tema en cuanto a los requisitos mínimos que debe de cumplir el programa de capacitación.
16	6.10 El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de fabricación donde el producto se encuentre expuesto, en el laboratorio de microbiología y el bioterio.	6.4.4 El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de fabricación donde el producto se encuentre expuesto, en el laboratorio de microbiología, en el laboratorio de control químico y el bioterio.	Se mueve el punto 6.10 a 6.4.4 puesto que la joyería es parte de la indumentaria. Además se incluye al laboratorio de control químico dentro de este punto ya que en el mismo existen múltiples reactivos que pudieran causar alguna reacción con la joyería y/o contaminación fuera del área y/ o reacción adversa con el maquillaje además de ser una buena práctica de laboratorio específica de los productos biotecnológicos que se proponen incluir en esta norma.
17	No aplica	6.7 El personal involucrado en la fabricación de productos biotecnológicos debe contar con un esquema de vacunación al día con la finalidad de	Este es un requisito de buenas Prácticas de fabricación de biotecnológicos de acuerdo a las recomendaciones de la de WHO ¹⁴

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
		evitar la contaminación del producto y del personal	
18	6.15 El personal debe tener buenos hábitos de higiene y limpieza.	6.9 El personal debe tener buenos hábitos de higiene y limpieza.	Se mueve el punto 6.15 para que se convierta en 6.9 para mantener la continuidad del tema.
	7. Documentación	7. Documentación	No aplica
	7.1.3 Los documentos deben ser reproducidos a través de un sistema que asegure que el documento es copia fiel del original. En el caso de documentos electrónicos, éstos deben de cumplir con los requisitos descritos en el numeral 14 en cuanto a validación de sistemas de cómputo.	7.1.2 Los documentos deben ser reproducidos a través de un sistema que asegure que el documento es copia fiel del original. En el caso de documentos electrónicos, éstos deben de cumplir con los requisitos descritos en el numeral 11.6.4 en cuanto a validación de sistemas de cómputo.	Se ajusta la numeración
	7.1.3.1 En el caso de sistemas electrónicos empleados en la creación, modificación, mantenimiento, archivo, restauración o transmisión de registros electrónicos, éstos deben de cumplir con los requisitos descritos en el numeral 14 en cuanto a validación de sistemas de cómputo.	7.1.3. En el caso de sistemas electrónicos empleados en la creación, modificación, mantenimiento, archivo, restauración o transmisión de registros electrónicos, éstos deben de cumplir con los requisitos descritos en el numeral 11.6.4 en cuanto a validación de sistemas de cómputo.	Se ajusta la numeración
19	No aplica	7.1.4 Debe de existir un procedimiento que describa el formato y la información mínima que se debe incluir en un documento de acuerdo al tipo de documento.	De acuerdo a las buenas Prácticas de documentación (WHO ¹⁴) cada documento dependiendo de su finalidad debe contener información particular, por lo que debe existir uno o varios documentos que describan la información mínima requerida así como el formato de los documentos de acuerdo al tipo se uso al que están destinados.
20	7.1.5 Debe existir un sistema de control que permita la revisión, modificación, cancelación o distribución de los documentos. Este sistema debe incluir las instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos vigentes y	7.1.5 Debe existir un sistema de control de cambios que permita la revisión, modificación, cancelación o distribución de los documentos. Este sistema debe incluir las instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos	Toda modificación a la documentación debe ser controlada por el sistema de control de cambios para asegurar que los cambios con justificados y trazables.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	el retiro de los obsoletos.	vigentes y el retiro de los obsoletos.	
	7.1.4 La documentación se debe archivar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso.	7.1.7 La documentación se debe archivar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso	Se mueve para dar continuidad al tema.
	<p>7.1.6 Todos los documentos maestros y los procedimientos originales deben ser autorizados por el Responsable Sanitario, así como cualquier modificación a los documentos anteriores.</p> <p>7.1.7 Se deben conservar registros de los cambios realizados a documentos.</p>	<p>7.1.5.1 Todos los documentos maestros y los procedimientos originales deben ser autorizados por el Responsable Sanitario, así como cualquier modificación a los documentos anteriores.</p> <p>7.1.5.2 Se deben conservar registros de los cambios realizados a documentos.</p>	Se mueve para dar continuidad al tema, estableciendo las reglas generales para todos los documentos independientemente del tipo de documento.
21	No aplica	7.1.5.3 Se deben conservar al menos los documentos obsoletos originales firmado en el archivo por un periodo de al menos 3 años.	De acuerdo a CFR 211.180 los documentos relacionados al control producción y distribución se deben conservar sin embargo en la practica diaria existen procedimientos que pueden afectar el proceso al indicar criterios o pautas para tomar decisiones por lo que estos se deben conservar también. Por el tiempo de vida de los productos que en promedio es de 2 años mas un año mas como lo indica esta norma
22	No aplica	7.1.5.4 Los documentos maestros y los procedimientos no pueden ser elaborados y autorizados por la misma persona, si se diera el caso estos deberá ser revisado por una tercera y autorizado por el responsable administrativo de mayor nivel jerárquico.	Pudiera darse el caso de que el Responsable Sanitario elabore documentos dado este caso estos no deben ser autorizados por el mismo y como las áreas de producción y calidad no pueden reportarse se propone que sea el responsable administrativo quien autorice este tipo de documentos con el fin evitar conflicto de intereses.
23		7.1.5.5 Todos los documentos deben indicar el periodo de vigencia o fecha de vencimiento.	Este punto tiene la finalidad de obligar a los autores y usuarios de la documentación a revisar los mismos al término del periodo de vigencia.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	7.1.2 Los documentos donde se realizan registros de datos deben cumplir al menos con los siguientes requisitos:	7.1.6 Los documentos donde se realizan registros de datos deben cumplir al menos con los siguientes requisitos:	Al adicionar puntos se hace necesaria la modificación de la numeración de los puntos subsecuentes.
	7.1.2.1 Los datos deben ser registrados por la persona que realizó la actividad y en el momento en que se termine la actividad. En el caso de usarse siglas, al igual que las firmas, debe existir un catálogo.	7.1.6.1 Los datos deben ser registrados por la persona que realizó la actividad y en el momento en que se termine la actividad. En el caso de usarse siglas, al igual que las firmas, debe existir un catálogo.	Al adicionar puntos se hace necesaria la modificación de la numeración de los puntos subsecuentes.
	7.1.2.2 Los datos deben ser claros y escritos con material indeleble.	7.1.6.2 Los datos deben ser claros y escritos con material indeleble.	Al adicionar puntos se hace necesaria la modificación de la numeración de los puntos subsecuentes.
	7.1.2.3 Todos los espacios deben estar debidamente llenados, modificados y en su caso ser cancelados de acuerdo a procedimientos.	7.1.6.4 Todos los espacios deben estar debidamente llenados, y en su caso ser cancelados de acuerdo a procedimientos.	Se elimina la indicación de modificación debido a que ningún espacio en el registro se puede modificar sin antes este sea revisado por el sistema de Control de Cambios para que sea debidamente justificada la modificación.
24	No aplica	7.1.6.3 Los espacios para el registro de la información deben ser de tamaño suficiente para escribir la información que se requiere registrar de forma clara.	Espacio suficiente para registros
	7.1.2.4 Cualquier corrección debe permitir ver el dato original y debe ir firmado y fechado por la persona que realizó la corrección. En el caso de registros electrónicos, se debe contar con un sistema de auditoría de rastreo o trazabilidad, que permita identificar al menos las modificaciones hechas, fecha y persona que realizó estas modificaciones.	7.1.6.5 Cualquier corrección debe permitir ver el dato original y debe ir firmado y fechado por la persona que realizó la corrección. En el caso de registros electrónicos, se debe contar con un sistema de auditoría de rastreo o trazabilidad, que permita identificar al menos las modificaciones hechas, fecha y persona que realizó estas modificaciones.	Al adicionar puntos se hace necesaria la modificación de la numeración de los puntos subsecuentes.
	7.1.2.5 Un formato preestablecido para registro de fechas y horas.	7.1.6.6 Un formato preestablecido para registro de fechas y horas.	Al adicionar puntos se hace necesaria la modificación de la numeración de los puntos subsecuentes.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
25	<p>8.2.5 Debe colocarse en la entrada de la empresa en un lugar visible, un rótulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, el nombre del responsable sanitario, el número de la cédula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.</p>	<p>7.2.1.3 Debe colocarse en la entrada de la empresa en un lugar visible, un rótulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, el nombre del responsable sanitario, el número de la cédula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.</p>	<p>Este punto se mueve al de documentación ya que parte de la documentación legal del establecimiento es la licencia sanitaria y el responsable sanitario.</p>
26	<p>No aplica</p>	<p>7.2.2.3 Proyectos de texto de la información para prescribir en su versión amplia y reducida de cada producto autorizada por la Secretaria de Salud.</p>	<p>Parte de la documentación legal del producto que es autorizada por la Secretaria esta la información para prescribir en sus versiones.</p>
27	<p>7.3 Documento (Expediente) maestro.</p>	<p>7.3 Documento (Expediente) maestro de Registro.</p>	<p>Derivada de la propuesta de tener expediente maestro de registro, expediente maestro o monografía de producto</p>
28	<p>7.3.1 El establecimiento debe contar con un documento (Expediente) maestro para cada producto, que incluya:</p>	<p>7.3.1 El establecimiento debe contar con un documento maestro de registro para cada producto, que incluya:</p>	<p>Derivada de la propuesta de tener expediente maestro de registro, expediente maestro o monografía de producto se hace necesario modificar este punto. Ya que el Expediente maestro debe ser parte de la información legal que el establecimiento debe tener.</p>
29	<p>No aplica</p>	<p>7.3.2 El establecimiento debe contar la monografía de cada producto la cual debe incluir:</p>	<p>Derivada de la propuesta de tener expediente maestro de registro, expediente maestro o monografía de producto se hace necesario incluir este punto.</p>
30	<p>7.3.1.3 Procedimiento maestro de producción el cual contiene las instrucciones completas del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se deben indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos en cada etapa intermedia así como al final del proceso. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.</p>	<p>7.3.2.2 Procedimiento maestro de producción el cual contiene las instrucciones completas para la producción del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se deben indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos en cada etapa intermedia así como al final del proceso de acuerdo al tamaño de lote. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.</p>	<p>Pueden existir diferentes tamaños de lote para cada producto de acuerdo a las necesidades de fabricación por que es necesario contar con un procedimiento de producción de acuerdo a cada tamaño de lote de acuerdo a WHO punto 15.22</p>

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
31	<p>7.3.1.4 Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica y concentración, presentación, periodo de caducidad autorizado, espacio para la fecha de caducidad que corresponda y relación completa de los materiales indicando su clave.</p>	<p>7.3.2.3 Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica y concentración, presentación, periodo de caducidad autorizado, espacio para la fecha de caducidad que corresponda y relación completa de los materiales indicando su clave de acuerdo al tamaño de lote.</p>	<p>Pueden existir diferentes tamaños de lote para cada producto de acuerdo a las necesidades de fabricación por que es necesario contar con un procedimiento de producción de acuerdo a cada tamaño de lote de acuerdo a WHO punto 15.22</p>
32	<p>7.3.1.5 Procedimiento maestro de acondicionamiento el cual contiene las instrucciones completas para el acondicionamiento del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se debe incluir un apartado para la conciliación de material impreso e indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos del producto terminado. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.</p>	<p>7.3.2.4 Procedimiento maestro de acondicionamiento el cual contiene las instrucciones completas para el acondicionamiento del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se debe incluir un apartado para la conciliación de material impreso e indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos del producto terminado de acuerdo al tamaño de lote. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.</p>	<p>Pueden existir diferentes tamaños de lote para cada producto de acuerdo a las necesidades de fabricación por que es necesario contar con un procedimiento de producción de acuerdo a cada tamaño de lote de acuerdo a WHO punto 15.22</p>
33	<p>No aplica</p>	<p>7.3.2.9 Todos los métodos analíticos y de producción deben indicar si han sido validados indicando la referencia del protocolo y reporte de validación correspondiente.</p>	<p>De acuerdo a la presente norma las metodologías analíticas de producción deben ser validadas por lo que la documentación debe indicar cuando esta ha sido validada haciendo referencia al protocolo y reporte de la validación dando de esta forma trazabilidad a la validación.</p>
34	<p>No aplica</p>	<p>7.4.10 Las monografías de fabricación de lo productos biológicos además deben incluir:</p> <p>7.4.10.1 Cuando utilicen organismos microbiológicos el origen, método de fabricación (o reproducción), los controles usados para garantizar la pureza e identidad, identificación de la cepa, condiciones de conservación, metodologías de conservación, in activación y descontaminación.</p>	<p>Al incluir en esta norma los producto biotecnologicos es necesario puntualizar en las necesidades particulares de las monografías de estos productos, de acuerdo a la WHO ¹⁴</p>

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
		<p>7.4.10.2 Metodología de fabricación incluyendo siembra, muestreo y metodologías de purificación.</p> <p>7.4.10.3 Las metodologías de análisis físicas, químicas y biológicas que de no ser farmacopeicas deberán incluir metodologías que garanticen la pureza, identidad, calidad y potencia del producto</p>	
35	7.3.1.8 Especificaciones y métodos analíticos de todos los insumos.	<p>7.5 El establecimiento debe de contar con la monografía de cada uno de las materias primas utilizadas en la fabricación la cual debe incluir al menos:</p> <p>7.5.1 Especificaciones y métodos analíticos.</p> <p>7.5.1.1 Todos los métodos analíticos deben indicar si han sido validados indicando la referencia del protocolo y reporte de validación correspondiente.</p> <p>7.5.3 Metodologías de muestreo e indicaciones de almacenamiento, así como las debidas precauciones necesarias</p>	De acuerdo a WHO punto 15 Documentación deben existir especificaciones y metodologías analíticas para cada uno de los materiales utilizados en los productos. Se propone que el documento que contenga esta información para cada uno de los materiales se denomine monografía.
36	No aplica	<p>7.5.4 Para productos biotecnológicos se debe incluir en la monografía_</p> <p>7.5.4.1 La validación del proveedor de la cepa, vector, proteína etc.</p>	Además de las recomendaciones de la WHO el Reglamento de Insumos para la salud en su artículo 177 fracción V indica que el proveedor debe estar validado.
	7.4 Documentación operativa.	7.6 Documentación operativa	Se ajusta la numeración de este punto por la adición de información.
37	No aplica	7.6.1.16 PNO para la asignación e identificación de los lotes de producto.	Este PNO es necesario para apoyar la solicitud del punto 9.1.5 que indica Al inicio y durante el proceso las áreas, envases con producto a granel, y los equipos utilizados, deben identificarse indicando el producto que se está elaborando, el número de

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
			lote y, cuando proceda, la fase de producción. El sistema de identificación debe ser claro y documentado.
	7.5 Registros y reportes.	7.7 Registros y reportes.	Se ajusta la numeración de este punto por la adición de información
38	No aplica	7.7.5.6.1 De ser necesario reportar un incidente adverso derivado de una queja se debe proceder de acuerdo a la normatividad vigente	Si derivado de una queja se sospechase de una reacción adversa esta deberá reportarse de acuerdo a la normatividad vigente,
39	No aplica	7.7.7.5.1 los registros de estabilidad deberán incluir el No de lote, número de piezas muestreadas y condiciones de estabilidad a las que fueron sometidas indicando las fechas de análisis. 7.7.7.5.2 Análisis de los resultados obtenidos de los lotes sometidos a estabilidad que fueron realizados en el transcurso del año que se tengan disponibles	De acuerdo a la normatividad vigente de estudios de estabilidad los productos deben ser sometidos a estabilidad y el análisis de la información de estos puede mostrar tendencia que es importante analizar en la revisión anual del producto.
	8. Diseño y construcción	8. Diseño y construcción	No aplica
40	8.1.1 El establecimiento debe de ser diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen. Su diseño y construcción debe permitir su limpieza, orden, mantenimiento y prevención de la contaminación y mezcla de insumos y productos. Los flujos de personal, insumos, productos y desechos deben estar identificados, seguir un orden lógico y secuencial de acuerdo a los procesos de fabricación, evitando los flujos cruzados y manteniendo los niveles de limpieza establecidos.	8.1.1 El establecimiento debe de ser diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen. Su diseño y construcción debe permitir su limpieza, orden, mantenimiento y prevención de la contaminación y mezcla de insumos y productos. 8.1.2 Los flujos de personal, insumos, productos y desechos deben estar identificados, seguir un orden lógico y secuencial de acuerdo a los procesos de fabricación, evitando los flujos cruzados y manteniendo los niveles de limpieza establecidos.	Se separa el punto para hacer más clara la información.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	8.2.6 El diseño debe ser tal que asegure el acceso controlado del personal a las áreas de almacenamiento, producción, acondicionamiento y control de calidad y éstas no deben ser usadas como vía de paso para el personal y materiales.	8.1.3 El diseño debe ser tal que asegure el acceso controlado del personal a las áreas de almacenamiento, producción, acondicionamiento y control de calidad y éstas no deben ser usadas como vía de paso para el personal y materiales	Se ajusta la numeración
	8.1.5 El diseño debe considerar los requerimientos de construcción, ambientales, seguridad y BPF.	8.1.4 El diseño debe considerar los requerimientos de construcción, ambientales, seguridad y BPF.	Se ajusta la numeración.
	8.1.2 Debe existir un plan para definir los requerimientos de los productos, los procesos, los sistemas críticos y servicios y el alcance de la instalación.	8.1.5 Debe existir un plan para definir los requerimientos de los productos, los procesos, los sistemas críticos y servicios y el alcance de la instalación.	Se ajusta la numeración
	8.1.3 Debe existir una lista de los equipos para los procesos, que incluya los accesorios que estén en contacto con el producto.	8.1.6 Debe existir una lista de los equipos para los procesos, que incluya los accesorios que estén en contacto con el producto.	Se ajusta la numeración
	8.1.4 Debe existir una lista de las áreas que incluya sus especificaciones dependiendo de los procesos y productos	8.1.7 Debe existir una lista de las áreas que incluya sus especificaciones dependiendo de los procesos y productos.	Se ajusta la numeración
41	8.2 Construcción. 8.2.1 La construcción de una instalación debe cumplir con los planos arquitectónicos, sistemas críticos e hidráulicos y especificaciones.	8.2 Construcción. 8.2.1 La construcción de una instalación debe cumplir con los planos arquitectónicos, sistemas críticos e hidráulicos y sus especificaciones.	El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
	8.2.6 La construcción debe tener un diseño que asegure el acceso controlado del personal a las áreas de almacenamiento, producción, acondicionamiento y control de calidad y éstas no deben ser usadas como vía de paso para el personal y materiales.	8.2.1.1 La construcción debe tener un diseño que asegure el acceso controlado del personal a las áreas de almacenamiento, producción, acondicionamiento y control de calidad y éstas no deben ser usadas como vía de paso para el personal y materiales.	El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	<p>8.2.2 Cualquier cambio durante el curso de la construcción deberá ser revisado, aprobado y documentado antes de su implantación, acorde con el procedimiento de control de cambios.</p>	<p>8.2.2 Cualquier cambio durante el curso de la construcción deberá ser revisado, aprobado y documentado antes de su implantación, acorde con el procedimiento de control de cambios.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.13 Las instalaciones de ductos de los sistemas de aire, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción y acondicionamiento deben encontrarse ocultas o fuera de éstas. Su ubicación y diseño debe ser tal, que permita su mantenimiento.</p>	<p>8.2.4 Las instalaciones de ductos de los sistemas de aire, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción y acondicionamiento deben encontrarse ocultas o fuera de éstas. Su ubicación y diseño debe ser tal, que permita su mantenimiento.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.13.1 Se debe contar con tomas identificadas de los sistemas críticos aplicables.</p>	<p>8.2.5 Se debe contar con tomas identificadas de los sistemas críticos aplicables.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.14 Las áreas deben estar adecuadamente iluminadas y ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran con control de: aire, emisión de polvos, temperatura y humedad relativa.</p>	<p>8.2.6 Las áreas deben estar adecuadamente iluminadas y ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran con control de: aire, emisión de polvos, temperatura y humedad relativa.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.15 Las lámparas de las áreas de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza. Deben contar con cubierta protectora lisa.</p>	<p>8.2.7 Las lámparas de las áreas de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza. Deben contar con cubierta protectora lisa.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
42	<p>8.2.11 Las áreas de producción, muestreo, pesadas, laboratorio de microbiología, envasado y todas aquellas donde se encuentren expuestos componentes y producto a granel deben contar con:</p> <p>8.2.11.1 Acabados sanitarios.</p> <p>8.2.11.3 Indicadores de presión diferencial fijos.</p>	<p>8.2.8 Las áreas de producción, muestreo, pesadas, laboratorio de microbiología, envasado y todas aquellas donde se encuentren expuestos componentes y producto a granel deben contar con:</p> <p>8.2.8.1 Acabados sanitarios</p> <p>8.2.8.2 Indicadores de presión diferencial fijos cuando existan sistemas de presión diferencial.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	<p>8.2.16 Las áreas de producción, muestreo, pesadas, envasado primario y todas aquellas donde se encuentren expuestos componentes, productos y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) a penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales de origen biológico, hemoderivados, biológicos virales, biológicos bacterianos y otros considerados como de alto riesgo, deben ser completamente independientes y autocontenidas.</p>	<p>8.2.9 Las áreas de producción, muestreo, pesadas, envasado primario y todas aquellas donde se encuentren expuestos componentes, productos y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) a penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales de origen biológico, hemoderivados, biológicos virales, biológicos bacterianos y otros considerados como de alto riesgo, deben ser completamente independientes y autocontenidas.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.19 Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo), no deben perjudicar al producto ni al operador, directa o indirectamente.</p>	<p>8.2.11 Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo), no deben perjudicar al producto ni al operador, directa o indirectamente.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.7 Debe existir un área de recepción que permita la inspección de los insumos y productos, un área de distribución que permita la carga de los mismos y un área de almacenamiento que garantice la conservación de la calidad de los insumos y productos.</p>	<p>8.2.12 Debe existir un área de recepción que permita la inspección de los insumos y productos, un área de distribución que permita la carga de los mismos y un área de almacenamiento que garantice la conservación de la calidad de los insumos y productos.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.18 Las áreas de almacenamiento deben tener capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requeridos para la conservación de insumos y productos.</p>	<p>8.2.12.1 Las áreas de almacenamiento deben tener capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requeridos para la conservación de insumos y productos.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.28 Se debe contar con un área específica con condiciones de almacenamiento para las muestras de retención de los fármacos y productos terminados.</p>	<p>8.2.12.2 Se debe contar con un área específica con condiciones de almacenamiento para las muestras de retención de los fármacos y productos terminados.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	8.2.29 Se debe contar con un área específica con condiciones de seguridad y almacenaje para los registros de los productos terminados.	8.2.12.3 Se debe contar con un área específica con condiciones de seguridad y almacenaje para los registros de los productos terminados.	El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
43	No aplica	8.2.12.4 Se debe contar con un área separada para el pesado y surtido de los insumos que cuente con sistemas de control que prevengan la contaminación cruzada.	Siguiendo las recomendaciones de WHO punto 12.23 se sugiere agregar el punto explícito sobre el área de surtido y pesado de insumos para la fabricación
	8.2.26 Debe existir un área específica para efectuar las operaciones de acondicionamiento, que facilite el flujo de personal, insumos y productos.	8.2.13 Debe existir un área específica para efectuar las operaciones de acondicionamiento, que facilite el flujo de personal, insumos y productos.	El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
	8.2.27 El laboratorio de control analítico debe estar separado físicamente de las áreas de producción y almacenes, contar con espacio e instalaciones para las pruebas y análisis que se realicen.	8.2.14 El laboratorio de control analítico debe estar separado físicamente de las áreas de producción y almacenes, contar con espacio e instalaciones para las pruebas y análisis que se realicen.	El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
	8.2.27.1 Las áreas destinadas a pruebas biológicas, microbiológicas e instrumentales deben estar físicamente separadas	8.2.15 Las áreas destinadas a pruebas biológicas, microbiológicas e instrumentales deben estar físicamente separadas.	El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
	8.2.27.2 En el caso de análisis instrumentales en proceso, debe garantizarse que el equipo analítico no se vea afectado por el proceso y viceversa.	8.2.16 En el caso de análisis instrumentales en proceso, debe garantizarse que el equipo analítico no se vea afectado por el proceso y viceversa.	El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
	8.2.17 Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio deberán estar aisladas de las áreas de fabricación y cumplir con la normatividad correspondiente vigente.	8.2.17 Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio deberán estar aisladas de las áreas de fabricación y cumplir con la normatividad correspondiente vigente.	El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	<p>8.2.30 Las áreas destinadas para cambio y almacenamiento de ropa de trabajo, lavado, duchas y servicios sanitarios deben estar en lugares de fácil acceso y en correspondencia con el número de trabajadores. Los servicios sanitarios no deben comunicarse directamente ni localizarse en vías de paso con las áreas de fabricación y deben estar provistos de:</p> <p>8.2.30.1 Ventilación.</p> <p>8.2.30.2 Agua fría y caliente.</p> <p>8.2.30.3 Lavabos.</p> <p>8.2.30.4 Mingitorios e inodoros.</p>	<p>8.2.18 Las áreas destinadas para cambio y almacenamiento de ropa de trabajo, lavado, duchas y servicios sanitarios deben estar en lugares de fácil acceso y en correspondencia con el número de trabajadores. Los servicios sanitarios no deben comunicarse directamente ni localizarse en vías de paso con las áreas de fabricación y deben estar provistos de:</p> <p>8.2.18.1 Ventilación.</p> <p>8.2.18.2 Agua fría y caliente.</p> <p>8.2.18.3 Lavabos.</p> <p>8.2.18.4 Mingitorios e inodoros.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.31 En caso de contar con comedor, éste debe estar separado de las áreas de fabricación.</p>	<p>8.2.19 En caso de contar con comedor, éste debe estar separado de las áreas de fabricación.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.33 Se debe contar con un área destinada al servicio médico, separada físicamente de las áreas de fabricación.</p>	<p>8.2.20 Se debe contar con un área destinada a l servicio médico, separada físicamente de las áreas de fabricación.</p>	<p>El tema de construcción se separa en base a los requerimientos generales de la construcción y los sistemas críticos de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
44	<p>8.2.11.2 Inyección y extracción de aire que permita un balanceo adecuado de presiones diferenciales que eviten la contaminación del producto.</p>	<p>8.3.1 Sistemas de aire</p> <p>8.3.1.1 En las áreas en las que el producto este expuesto debe existir Inyección y extracción de aire que permita un balanceo adecuado de presiones diferenciales que eviten la contaminación del producto.</p>	<p>Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de los sistemas de aire. de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.21 Las áreas de producción donde se generen polvos deben contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de los polvos colectados.</p>	<p>8.3.1.2 Las áreas de producción donde se generen polvos deben contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de los polvos colectados.</p>	<p>Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de los sistemas de aire. de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>
	<p>8.2.22 Los sistemas de extracción deben evitar una potencial contaminación cruzada.</p>	<p>8.3.1.3 Los sistemas de extracción deben evitar una potencial contaminación cruzada.</p>	<p>Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de los sistemas de aire. de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.</p>

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	8.2.20 Los pasillos internos de las áreas de producción deben contar con sistema de aire filtrado.	8.3.1.4 Los pasillos internos de las áreas de producción deben contar con sistema de aire filtrado.	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de los sistemas de aire. de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
	8.2.4 La limpieza de los sistemas de aire debe llevarse a cabo en el ensamble, antes de iniciar la operación y cuando exista trabajo de reconstrucción, trabajo de reparación y mantenimiento.	8.3.1.5 La limpieza de los sistemas de aire debe llevarse a cabo en el ensamble, antes de iniciar la operación y cuando exista trabajo de reconstrucción, trabajo de reparación y mantenimiento.	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de los sistemas de aire. de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
	8.2.12 Deben tenerse clasificadas las áreas de fabricación con base en la calidad del aire (Ver Apéndice Normativo A).	8.3.1.6 Deben tenerse clasificadas las áreas de fabricación con base en la calidad del aire (Ver Apéndice Normativo A).	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de los sistemas de aire. de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
45	8.2.24 El sistema de suministro de agua potable debe estar diseñado de tal forma que se mantenga la alimentación bajo presión positiva continua en un sistema de tuberías integro, que prevenga una posible contaminación de un producto.	8.3.2 Sistema de agua 8.3.2.1 El sistema de suministro de agua potable debe estar diseñado de tal forma que se mantenga la alimentación bajo presión positiva continua en un sistema de tuberías integro, que prevenga una posible contaminación de un producto.	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de los sistemas agua y drenaje de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
	8.2.23 Las tuberías fijas deben estar identificadas, en base al código de colores de la norma correspondiente vigente.	8.3.2.2 Las tuberías fijas deben estar identificadas, en base al código de colores de la norma correspondiente vigente.	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de los sistemas agua y drenaje de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
	8.2.24.1 Después de sanitizar los sistemas de agua por medios químicos, debe seguirse un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente sanitizante ha sido totalmente eliminado.	8.3.2.3 Después de sanitizar los sistemas de agua por medios químicos, debe seguirse un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente sanitizante ha sido totalmente eliminado.	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de los sistemas agua y drenaje de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
	8.2.25 Si los drenajes están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, debe tener una trampa o algún dispositivo que prevenga	8.3.2.4 Si los drenajes están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, debe tener una trampa o algún dispositivo que prevenga	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de los sistemas agua y drenaje de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	contra-flujo y contaminación.	contra-flujo y contaminación.	
	8.2.9 Debe contar con sistemas de descarga de aguas residuales. El sistema de descarga de aguas negras debe ser independiente del drenaje pluvial.	8.3.2.5 Debe contar con sistemas de descarga de aguas residuales. El sistema de descarga de aguas negras debe ser independiente del drenaje pluvial.	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de los sistemas agua y drenaje de forma similar a CFR 211 Subparte C para facilitar la comprensión del tema.
46	8.3 Cualquier instalación usada en la fabricación de los productos debe estar incluida en un programa de mantenimiento para conservarse en buen estado.	8.4 Mantenimiento 8.4.1 Cualquier instalación usada en la fabricación de los productos debe estar incluida en un programa de mantenimiento para conservarse en buen estado	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de mantenimiento de las instalaciones facilitando la continuidad de este tema.
	8.2.8 Las actividades de mantenimiento de instalaciones y edificios deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación.	8.4.2 Las actividades de mantenimiento de instalaciones y edificios deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de mantenimiento de las instalaciones facilitando la continuidad de este tema.
	8.2.32 Se debe contar con áreas específicas para el taller de mantenimiento que cumpla con las condiciones del área donde se encuentre y que garantiza que no se afecte la calidad del producto.	8.4.3 Se debe contar con áreas específicas para el taller de mantenimiento que cumpla con las condiciones del área donde se encuentre y que garantiza que no se afecte la calidad del producto.	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de mantenimiento de las instalaciones facilitando la continuidad de este tema.
	8.2.32.1 Las áreas de mantenimiento localizadas en el interior de las áreas de fabricación deben cumplir con las mismas condiciones aplicables al área que corresponda.	8.4.3.1 Las áreas de mantenimiento localizadas en el interior de las áreas de fabricación deben cumplir con las mismas condiciones aplicables al área que corresponda.	Se agrega inciso para separar las necesidades específicas de mantenimiento de las instalaciones facilitando la continuidad de este tema.
	9.1.14 Se debe contar con un programa para la prevención, control y erradicación de fauna nociva.	8.4.5 Se debe contar con un programa para la prevención, control y erradicación de fauna nociva.	Se mueve este punto hacia mantenimiento ya que el control de la fauna nociva es parte del mantenimiento óptimo de las instalaciones.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	9. Control de la fabricación	9. Control de la fabricación	No aplica
47	<p>9.1.1.1 Debe contarse con un procedimiento para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria correspondiente vigente.</p>	<p>9.1.1.1 Debe contarse con un procedimiento para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria correspondiente vigente así como seguir las recomendaciones de seguridad señaladas en las hojas de seguridad de los productos.</p>	<p>El manejo de los productos debe ser siempre siguiendo las recomendaciones de las hojas de seguridad con la finalidad de disminuir el riesgo a la salud-</p>
	<p>9.1.5 Los insumos y productos en cualquiera de sus etapas de fabricación, deben colocarse de tal manera que no se encuentren en contacto directo con el piso</p>	<p>9.1.3 Los insumos y productos en cualquiera de sus etapas de fabricación, deben colocarse de tal manera que no se encuentren en contacto directo con el piso</p>	<p>Se reorganizan los puntos reuniendo los puntos generales aplicables a cualquier operación de producción.</p>
	<p>9.1.13 No deben de llevarse a cabo operaciones simultáneas en una misma área de fabricación a menos que se garantice la ausencia de contaminación cruzada o mezcla</p>	<p>9.1.6 No deben de llevarse a cabo operaciones simultáneas en una misma área de fabricación a menos que se garantice la ausencia de contaminación cruzada o mezcla</p>	<p>Se reorganizan los puntos reuniendo los puntos generales aplicables a cualquier operación de producción.</p>
	<p>9.1.12 En caso de que se requiera un mantenimiento durante la fabricación deben establecerse los procedimientos que describan las medidas para prevenir la afectación a las características de calidad de los insumos, productos y condiciones de las áreas.</p>	<p>9.1.7 En caso de que se requiera un mantenimiento durante la fabricación deben establecerse los procedimientos que describan las medidas para prevenir la afectación a las características de calidad de los insumos, productos y condiciones de las áreas.</p>	<p>Se reorganizan los puntos reuniendo los puntos generales aplicables a cualquier operación de producción.</p>
	<p>9.1.16 El flujo de insumos debe realizarse con base a procedimientos que establezcan cómo prevenir una potencial contaminación cruzada.</p>	<p>9.1.8 El flujo de insumos debe realizarse con base a procedimientos que establezcan cómo prevenir una potencial contaminación cruzada.</p>	<p>Se reorganizan los puntos reuniendo los puntos generales aplicables a cualquier operación de producción.</p>
	<p>9.1.15 Los registros y las supervisiones deben llevarse a cabo por personal autorizado, de manera fidedigna, inmediatamente después de haber realizado cada operación y antes de proceder a</p>	<p>9.1.10 Los registros y las supervisiones deben llevarse a cabo por personal autorizado, de manera fidedigna, inmediatamente después de haber realizado cada operación y antes de proceder a</p>	<p>Se reorganizan los puntos reuniendo los puntos generales aplicables a cualquier operación de producción.</p>

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	ejecutar el siguiente paso descrito en el procedimiento.	ejecutar el siguiente paso descrito en el procedimiento.	
	9.1.10 El producto terminado en su empaque final, se considera en retención temporal/cuarentena hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por la unidad de calidad para su distribución.	9.1.11 El producto terminado en su empaque final, se considera en retención temporal/cuarentena hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por la unidad de calidad para su distribución.	Se reorganizan los puntos reuniendo los puntos generales aplicables a cualquier operación de producción.
	9.1.11 Se debe contar con registros de humedad relativa y temperatura, de manera que demuestren que las condiciones para el almacenamiento de insumos y productos se cumplen.	9.1.12 Se debe contar con registros de humedad relativa y temperatura, de manera que demuestren que las condiciones para el almacenamiento de insumos y productos se cumplen.	Se reorganizan los puntos reuniendo los puntos generales aplicables a cualquier operación de producción.
	<p>9.1.6 Las áreas de fabricación deben mantenerse con el nivel de limpieza y sanitización que corresponda a su clasificación.</p> <p>9.1.6.1 Debe haber los procedimientos que describan:</p> <p>9.1.6.1.1 La forma y frecuencia de la limpieza y sanitización de las áreas.</p> <p>9.1.6.1.2 La preparación de los agentes de limpieza y sanitización.</p> <p>9.1.6.1.3 La rotación del uso de agentes de sanitización. Sólo podrán ser utilizados agentes sanitizantes cuya eficacia haya sido demostrada y aprobada por la unidad de calidad.</p>	<p>9.1.14.1 Los procedimientos de limpieza y sanitización deben describir</p> <p>9.1.14.1.1 La forma y frecuencia de la limpieza y sanitización de las áreas.</p> <p>9.1.14.1.2 La preparación de los agentes de limpieza y sanitización.</p> <p>9.1.14.1.3 La rotación del uso de agentes de sanitización. Sólo podrán ser utilizados agentes sanitizantes cuya eficacia haya sido demostrada y aprobada por la unidad de calidad.</p>	Se reorganizan los puntos reuniendo los puntos generales aplicables a cualquier operación de producción.
48	9.3.3 Se debe contar con un procedimiento basado en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS) o primeras caducidades primeras salidas.	9.3.3 Se debe contar con un procedimiento basado en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS) o primeras caducidades primeras salidas (PCPS)	Se agrega la abreviatura

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
49	<p>9.4.1.5 El tipo de indumentaria y equipo de seguridad que debe llevar el personal en función de las características del material y del área.</p>	<p>9.4.1.5 El tipo de indumentaria y equipo de seguridad que debe llevar el personal en función de las características del material de acuerdo a su clasificación de riesgo y del área.</p>	<p>La indumentaria necesaria para un muestreo se debe de definir en base a la clasificación de riesgo del material.</p>
	<p>9.5.1.6 Antes de iniciar la producción, se debe autorizar el uso del área previa supervisión y registrar que los equipos y el área están limpios e identificados, de acuerdo con procedimientos.</p>	<p>9.5.1.5 Antes de iniciar la producción, se debe autorizar el uso del área previa supervisión y registrar que los equipos y el área están limpios e identificados, de acuerdo con procedimientos.</p>	<p>Se reorganizan los puntos reuniendo los puntos generales aplicables a cualquier operación de producción.</p>
50	<p>9.5.4.5 El proceso de filtración aséptica de los productos estériles debe incluir la prueba de integridad antes y después del proceso, de acuerdo a procedimiento y documentarse.</p>	<p>9.5.4.5 El proceso de filtración aséptica de los productos estériles debe incluir la prueba de integridad de el (los) filtro (s) antes y después del proceso, de acuerdo a procedimiento y documentarse.</p>	<p>La norma permite el uso de filtros diferentes pero todos los filtros que se usen deben de ser probados para garantizar la integridad de los mismos</p>
51	<p>9.5.4.6 En las áreas controladas clases A, B, y C (Apéndice Normativo A) debe estar presente el mínimo de personas necesarias, que deben de seguir las técnicas asépticas aplicables de acuerdo al procedimiento correspondiente. En la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior</p>	<p>9.5.4.6 En las áreas controladas clases A, B, y C (Apéndice Normativo A) debe estar presente únicamente el personal necesario y deben de seguir las técnicas asépticas aplicables de acuerdo al procedimiento correspondiente. En la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior.</p>	<p>Se cambia la redacción con la finalidad de no dar cabida a interpretación ya que “mínimo de personas” es relativo y depende de lo que se considere mínimo necesario. Sin embargo “únicamente” no deja espacio a la interpretación.</p>
52	<p>9.5.4.8 La ropa utilizada en las áreas controladas clases A, B y C (Apéndice Normativo A) debe contar con características específicas propias de acuerdo al procedimiento correspondiente, que debe indicar al menos, el tipo de material, generación mínima de partículas, características de confort, técnicas de lavado, preparación y esterilización.</p>	<p>9.5.4.8 La ropa utilizada en las áreas controladas clases A, B y C (Apéndice Normativo A) debe contar con características específicas de acuerdo al procedimiento correspondiente, mismo que debe indicar al menos, el tipo de material, generación mínima de partículas, características de confort, técnicas de lavado, preparación y esterilización.</p>	<p>Se cambia la redacción para hacer clara la indicación.</p>
53	<p>No aplica</p>	<p>9.5.4.11.1 Las herramientas y equipos que ingresan en el área para llevar a cabo cualquier tipo</p>	<p>Cuando se requiere de ingresar herramientas que no son propias del área es necesario que estas estén santizadas y limpias para evitar que se</p>

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
		de mantenimiento se deben de limpiar y sanitizar las herramientas y equipos, de acuerdo al procedimiento correspondiente.	conviertan en fuente de contaminación.
54	No aplica	9.5.5 Control de la producción de productos biotecnológicos.	La WHO en su documento hace recomendaciones sobre las BFP sin embargo como México no cuenta con una norma al respecto considero pertinente hacer la adición a esta norma de lo que considero los puntos críticos de la BPF para biotecnológicos.
55	No aplica	9.5.5.1 El personal involucrado en la producción de productos de biológicos debe estar altamente capacitado en este tipo de procesos y tener entrenamiento para manejar cualquier contingencia durante el proceso.	De acuerdo a WHO en su documento de BPF el personal debe estar calificado en este tipo de procesos. Dada la naturaleza de estos procesos es necesario que el personal sea capaz de manejar una contingencia.
56	No aplica	9.5.5.2 El personal de las áreas de producción de biológicos no deberá de circular por cualquier otra área de producción o cualquier área donde se manejen animales de laboratorio o cepas microbiológicas.	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
57	No aplica	9.5.5.3 Se debe contar el mínimo necesario de drenajes en las áreas de producción de productos biológicos y estos deben tener algún mecanismo que impida el refluo de los desechos y un mecanismo que permita la desinfectar de estos, dichos drenajes deben de fácil limpieza.	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
58	No aplica	9.5.5.4 Las áreas de fabricación y el equipo debe estar diseñado de forma tal que permita la descontaminación por fumigación además de ser limpiadas y santizadas cada vez	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
59	No aplica	<p>9.5.5.5 El sistema de ventilación debe ser exclusivo para estas áreas y no debe compartirse con ninguna otra área de fabricación.</p> <p>9.5.5.5.1 El área donde se utilicen microorganismos potencialmente patógenos la presión del aire puede ser negativa, el aire debe pasar por filtros y no debe de recircularse.</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
60	No aplica	<p>9.5.5.6 Cuando en la producción de biológicos se incluyan microorganismos formadores de esporas, vacunas desactivas, toxoides y extractos bacterianos se deben ocupar instalaciones estrictamente dedicadas a estos productos mismas que deben descontaminarse, limpiarse y sanitizarse después de la desactivación del microorganismo una vez terminado el proceso.</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
61	No aplica	<p>9.5.5.7 Deben existir áreas y equipos dedicados exclusivamente a la fabricación de productos derivados de plasma o sangre humana</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
62	No aplica	<p>9.5.5.8 Tuberías, válvulas y filtros deben ser totalmente aptos para la esterilización por vapor.</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
63	No aplica	<p>9.5.5.9Las cepas y microorganismos utilizados para la producción de biológicos deben estar contenidos en recipientes que impidan la contaminación y/o fuga de estos, resguardados en un área específica para este fin y solo personal autorizado podrá tener acceso a ellos.</p> <p>9.5.5.9.1 Todos los contenedores de estos los materiales deben estar claramente identificados con etiquetas que resistan las condiciones de almacenamiento y transporte.</p> <p>9.5.5.9.2 Durante el uso y transvase de las cepas se debe evitar la contaminación de cruzada, manipulando una cepa a la vez y evitando la generación de aerosoles.</p> <p>9.5.5.9.3 Todo el material y equipo utilizado durante el transvase debe ser descontaminado limpiado y sanitizado adecuadamente,</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
64	No aplica	<p>9.5.5.10Todos las materias primas deben ser pesadas y preparadas fuera del área de producción, una vez que los contenedores con estos materiales entren al área estos no podrán salir hasta haber sido descontaminados, en caso de que existieran sobrantes de los materiales estos deberán de desecharse como residuos infecto biológicos.</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
65	No aplica	<p>9.5.5.11 Los bioterios de animales dedicados a las prueba de los productos biológicos deben de contar con una área aislada de cuarentena, un área para la desinfección de las jaulas y un área para colocar los cuerpos de dichos animales antes de su incineración, todo material ocupado en estas instalaciones debe ser lavado con vapor de preferencia.</p> <p>9.5.5.11.1 Las condiciones de salud de los animales deben ser monitoreadas y registradas periódicamente.</p> <p>9.5.5.11.2 El personal que labora en el bioterio debe de contar con vestimenta, vestidores y regaderas de uso exclusivo para ellos.</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
66	No aplica	<p>9.5.5.12 Los recipientes y/o equipos usados durante la fabricación deben estar claramente identificados indicando que proceso y que microorganismo o cepa se encuentra en uso.</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
67	No aplica	<p>9.5.5.13 Se debe verter con los medios de cultivo a los fermentadores teniendo especial cuidado en no derramar este no generar aerosoles y/o salpicaduras durante este proceso.</p> <p>9.5.5.13.1 Cuando se dé el proceso de inactivación se deben identificar claramente los equipos y/o fermentadores que son inactivados de los que todavía permanecen activados para evitar la contaminación cruzada</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
68	No aplica	<p>9.5.5.14 Los procedimientos de purificación deben ser validados estableciendo los tiempos:</p> <p>9.5.5.14.1 Entre el fin del proceso de producción y/o in activación y el inicio de la purificación</p> <p>9.5.5.14.2 Entre la purificación y la esterilización (cuando aplique)</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
69	No aplica	<p>9.5.5.15 La esterilización de los productos biológicos se debe llevar a cabo siguiendo las recomendaciones del punto 9.5.4</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
70	No aplica	<p>9.5.5.16 El laboratorio de control de calidad para productos biológicos debe estar separado de las instalaciones de producción y debe de ser auto contenido con espacio suficiente para la conservación de muestras.</p> <p>9.5.5.16.1 Las pruebas de control de calidad deberán demostrar la identidad, calidad y estabilidad del producto final.</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
71	No aplica	<p>9.5.5.17 La fecha de caducidad se deduce de los estudios de estabilidad de acuerdo a la normatividad vigente.</p>	Se hacen las recomendaciones en base a la literatura consultada y las recomendaciones de WHO
72	No aplica	<p>9.8.11.2 Debe existir un registro de la preparación de las soluciones reactivo donde se indiquen los reactivos utilizados en la preparación de la soluciones, lote, fecha de caducidad del reactivo y deberá incluir los cálculos del factor de valoración cuando aplique, nombre de quien lo preparo y de quien verifico los cálculos.</p>	El análisis de los productos se debe llevar a cabo con reactivos vigentes y de acuerdo a lo indicado en la bibliografía correspondiente esto debe quedar documentado para dar tras habilidad al análisis y es especialmente útil cuando se tiene un resultado fuera de especificación.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
73	<p>9.9.10 Debe emitirse una orden de reacondicionamiento, retrabajo, recuperación o reproceso específico para el lote en cuestión asociada a las instrucciones que deberán cumplirse para realizar estas actividades. 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.</p>	<p>9.9.4 Debe emitirse una orden de reacondicionamiento, retrabajo, recuperación o reproceso específico para el lote en cuestión asociada a las instrucciones que deberán cumplirse para realizar estas actividades. 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.</p>	Se ajusta la numeración
74	No aplica	<p>9.10.3.6 Que el rendimiento final este dentro de los límites especificados para el producto.</p>	El rendimiento de un proceso se valida de acuerdo al tamaño de lote por lo que no debe haber variaciones.
75	<p>9.11.2 El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras entradas primeras salidas (PEPS) o primeras caducidades primeras salidas</p>	<p>9.11.2 El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras entradas primeras salidas (PEPS) o primeras caducidades primeras salidas (PCPS).</p>	Se adiciona abreviatura
	10. Equipo de fabricación	10. Equipo de fabricación	No aplica
76	No aplica	<p>10.2.5 Debe existir un expediente por cada equipo el cual debe contener al menos las especificaciones originales del equipo, el nombre del proveedor, los manuales originales del equipo y la documentación de la instalación del mismo y su calificación inicial.</p>	<p>Es importante que la documentación relativa a los equipos se mantenga en un expediente individual junto con los manuales originales ya que en la operación se realiza en base a los PNOs</p> <p>Este punto es complemento de l punto 11.4.2.4 sobre la calificación del equipo-</p>
77	No aplica	<p>10.2.6 Cualquier cambio a los equipos que altere su descripción, su estado de calificación o que tenga un impacto en su eficiencia debe documentarse a través el sistema de control de cambios.</p>	Cualquier cambio que impacte el estado de calificación del equipo o su eficiencia tendrá un impacto en el estado de validación del proceso al que pertenece por lo tanto se debe de evaluar este cambio a través del sistema de control de cambios.
	14. Validación	11. Validación	Se mueve este punto para mantener una continuidad ya que las instalaciones, equipos y procesos

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
78	14.2.2.6 Control de cambios.	11.2.2.6 Controles de cambios que afecten el estado de validación y/o calificación de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos	La validación siempre debe de tomar en cuenta cualquier cambio que pueda afectar el estado de calificación y /o Validacion
79	14.2.3 El PMV debe contener:	11.2.3 El PMV debe incluir:	El plan maestro es un documento cuyo objetivo primordial es de establecer los lineamientos generales y/o políticas de validación/ calificación de la empresas así como el calendario de validación /calificación para la instalación y sus procesos por lo no debe contener los métodos analíticos, procesos ya que no es su objetivo. Sin embargo el PMV debe incluir en su calendario todos los equipos, procesos, métodos analíticos etc que se validaran /calificaran de acuerdo a las políticas de la empresa.
80	14.3.1 Debe establecerse un protocolo escrito que especifique cómo se llevará a cabo la validación. El protocolo debe especificar los pasos críticos, su programa de seguimiento de actividades y los criterios de aceptación. Antes de su ejecución, el protocolo debe ser revisado por el responsable del proceso o sistema y aprobado finalmente por el responsable de la Unidad de Calidad.	11.3.1 Debe establecerse un protocolo escrito que especifique cómo se llevará a cabo la validación. El protocolo debe especificar las operaciones críticas, su programa de seguimiento de actividades y los criterios de aceptación. Antes de su ejecución, el protocolo debe ser revisado por el responsable del proceso o sistema y aprobado finalmente por el responsable de la Unidad de Calidad.	Se cambia el término para hacer clara la instrucción.
81	No aplica	11.3.4 Los cambios derivados de un proceso de validación deberán ser aprobados a través del sistema de control de cambios antes de su implementación y deberán incluir la modificación de toda la documentación afectada.	La validación de procesos al asegurar la reproducibilidad y control del proceso pueden tener como resultado una optimización en los parámetros de fabricación sin embargo antes de establecer los nuevos parámetros se debe aprobar el cambio a través del sistema de control de cambios.
82	14.5.2 En el caso de métodos farmacopeicos para producto procesado o producto terminado deberán realizarse pruebas que demuestren la aplicabilidad del método a su producto e instalaciones.	11.5.2 En el caso de métodos farmacopeicos para producto procesado o producto terminado deberán realizarse pruebas que demuestren la aplicabilidad del método a su producto e instalaciones.	Para que cualquier método de análisis sea aplicable debe demostrar: -Especificidad -Linealidad -Reproducibilidad

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
		<p>11.5.2.1 La demostración de la aplicabilidad del método deberá de incluir al menos:</p> <p>11.5.2.1.1 Demostración de la especificidad del método con respecto al producto.</p> <p>11.5.2.1.2 La linealidad del método</p> <p>11.5.2.1.3 La reproducibilidad</p>	<p>Por lo que es pertinente señalar la información mínima que debe contar la demostración de la aplicación de un método farmacopeico a un producto.</p>
83	<p>14.10.4 Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los reportes correspondientes. Cuando no se presenten cambios a los sistemas descritos en el numeral 14.10.1 o tendencias adversas de acuerdo a lo descrito en el numeral 14.10.3 la calificación o validación debe confirmarse con al menos 1 corrida en condiciones iguales a los de la calificación o validación original, en un periodo que no exceda los cinco años respecto a los estudios originales.</p>	<p>11.10.4 Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los reportes correspondientes. Cuando no se presenten cambios a los sistemas descritos en el numeral 11.10.1 o tendencias adversas de acuerdo a lo descrito en el numeral 11.10.3 la calificación o validación debe confirmarse con al menos 1 corrida en condiciones iguales a los de la calificación o validación original, en un periodo que no exceda los cuatro años respecto a los estudios originales.</p>	<p>Con la reforma del artículo 376 de la Ley General de Salud publicada en el DOF el 24 de febrero del 2005 el cual establece el periodo de vigencia del registro sanitario por un periodo de 5 años y establece la posibilidad de solicitar una prórroga al registros al termino de este plazo se sugiere que las validaciones tengan una vigencia de 4 años como máximo de esta forma se garantiza que se ha confirmado el estado de validación al menos una vez durante el plazo de vigencia del registro.</p>
	15. Control de cambios	12. Control de cambios	Se ajusta la numeración
84	<p>15.1 Debe existir un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que impactan a la fabricación y calidad del producto. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.</p>	<p>12.1 Debe existir un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que puedan impactar la calidad del producto. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades</p>	<p>La prioridad del sistema de control de cambios es la de evitar que los cambios impacten la calidad del producto.</p>
85	<p>15.3 Debe existir un procedimiento que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: insumos, especificaciones, procedimientos, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, equipos, sistemas críticos</p>	<p>12.3 Debe existir un procedimiento que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: insumos, especificaciones, procedimientos, protocolos de validación, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones,</p>	<p>Los protocolos de Validación también deben estar sujetos al proceso de control de cambios. Ya que la modificación de los mismos puede impactar en el resultado final de la validación.</p>

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	y sistemas de cómputo.	equipos, sistemas críticos y sistemas de cómputo.	
86	No aplica	12.5 Los cambios no podrán ser cerrados hasta que toda la documentación afectada haya sido actualizada con el cambio aprobado.	Un cambio puede afectar PNO's así como la monografía del producto por lo que se deberá asegurar que toda la documentación impactada sea actualizada.
87	No aplica	12.6 Todo cambio en especificaciones, metodologías analíticas y procesos de fabricación deberá ser notificado a las autoridades correspondientes en tiempo y forma.	Cuando las condiciones de registro de un medicamento se vean modificadas por un cambio este deberá de notificarse a las autoridades correspondientes de acuerdo a los señalado en el artículo 185 del RIS
88	No aplica	12.7 Cuando se trate en de un cambio en el proceso de fabricación u otro cambio cuyo impacto pueda, comprometer la calidad del producto. Se deberá detener la distribución de dicho producto hasta contar por lo menos con los resultados de estudios de estabilidad aceleradas, que garanticen la calidad del producto.	El someter un lote a estabilidad cuando ha ocurrido un escalamiento o una transferencia de tecnología a un tercero (maquilador) es esencial para garantizar que las características del producto no se han visto afectadas por estos procesos. Esta es una recomendación de las guías SUPAC ³⁶
89	No aplica	12.8 Cuando se trate de un cambio a equipos y/o instalaciones es necesario que sea evaluado por un comité mixto que integre áreas tales como validaciones, producción a demás de ingeniería. 12.8.1 Cuando los cambios en equipos y/o instalaciones aumenten o disminuyan la funcionalidad de los mismos se debe de capacitar al personal involucrado.	Cuando se trata de equipos cualquier cambio que afecte el diseño invariablemente afectara también el estado de calificación y deberá ser evaluado.
	11. Desviaciones o no conformidades	13. Desviaciones o no conformidades	Se ajusta la numeración.
	12. Devoluciones y quejas	14. Devoluciones y quejas	Se ajusta la numeración.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
90	12.2.2 Registros de recepción, evaluación y destino. El reporte debe contener lo descrito en el numeral 7.5.6.	14.2.2 El registro de recepción, evaluación y destino. El reporte debe contener lo descrito en el numeral 7.7.6.	Se corrige la numeración y la redacción para hacer claro el punto, ya que por cada devolución de producto se debe generar un reporte únicamente.
91	12.3.4 Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo, de acuerdo con la normatividad vigente.	14.3.4 Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo, de acuerdo con la normatividad en fármaco vigilancia vigente.	Los casos en que las quejas requieren de notificación a la autoridad sanitaria están definidos en la normatividad de fármaco vigilancia vigente NOM 220-SSA1-2002 y es porque existe la sospecha de reacción adversa.
	13.Retiro de producto del mercado	15. Retiro de producto del mercado	Se ajusta la numeración.
	16. Auditorías técnicas	16. Auditorías técnicas	Se ajusta la numeración.
92	16.1. Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas y externas.	16.1. Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas, externas e internacionales	Se adiciona esta información para que la norma tenga concordancia absoluta con el Reglamento de Insumos para la Salud artículo 167 VI, 170 II, 192 bis 2 III,
93	16.1.1 Las auditorías internas deben cubrir los puntos de esta Norma Oficial Mexicana.	16.1.1 Las auditorías internas e internacionales deben cubrir los puntos de esta Norma Oficial Mexicana.	Se adiciona esta información para que la norma tenga concordancia absoluta con el Reglamento de Insumos para la Salud artículo 167 VI, 170 II, 192 bis 2 III,
	17. Destrucción y destino final de residuos	17. Destrucción y destino final de residuos	No aplica
94	17.1 Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos.	17.1 Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el tratamiento y /o destino final de residuos.	La destrucción de los residuos debe estar documentada en conformidad con las BPF, también el art 38 en de la Gral de equilibrio ecológico establece que se pueden desarrollar procesos voluntarios para cumplir e incluso rebasar la normatividad por lo que se sugieren los siguiente cambios.
95	No Aplica	17.3 Se debe de contar con la evidencia de la disposición y destino final de los residuos, aun cuando se lleve a cabo por un tercero.	De acuerdo al Art 151 de la Ley Gral de equilibrio ecológico es responsabilidad de quien genera el residuo independientemente de la responsabilidad que tiene la empresa que haga la disposición final del residuo.

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
96	No Aplica	<p>17.4 Todos los residuos de la fabricación de productos biotecnológicos deben ser considerados como residuos biológicos infecciosos y se deberá disponer de ellos de acuerdo a la normatividad vigente.</p>	De acuerdo a WHO los residuos de procesos biotecnológicos deben considerarse como potencialmente peligrosos y sugiere tratarlos como biológico infecciosos.
97	No Aplica	<p>17.5 La disposición de los residuos que contengan sustancias controladas deberá llevarse a cabo de acuerdo a la normatividad vigente.</p>	De acuerdo al Reglamento de Insumos para salud en su artículo 40 la destrucción de insumos que contengan sustancias controladas debe llevarse a cabo en presencia de un verificador sanitario.
98	No Aplica	<p>17.6 Se debe contar con un área específica para el almacenamiento de los residuos antes de su tratamiento y/o disposición final.</p> <p>17.6.1 Se debe contar con contenedores específicos para el almacenamiento de residuos peligrosos que cumplan con la normatividad vigente.</p> <p>17.6.2 Se debe contar con contenedores especialmente diseñados para el almacenamiento de los residuos de sustancias toxicas y/o inflamables que cumplan con la normatividad vigente</p>	<p>De acuerdo a WHO en su punto 14.44 y 14.45 se debe contar con un área de almacenamiento de residuos antes de su disposición final.</p> <p>El Art 150 nos indica que la Secretaría en coordinación con las dependencias a que se refiere el presente artículo, expedirá las normas oficiales mexicanas en las que se establecerán los requisitos para el etiquetado y envasado de materiales y residuos peligrosos. Por lo anterior los contenedores de los residuos deberán de cumplir con estas normas.</p>
	19. Bibliografía	19. Bibliografía	No aplica
99	<p>19.1 MEXICO. SECRETARIA DE SALUD. Ley General de Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 7 de febrero de 1984 y sus reformas y adiciones hasta el 14 de febrero de 2006.</p>	<p>19.1 MEXICO. SECRETARIA DE SALUD. Ley General de Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 7 de febrero de 1984 y sus reformas y adiciones hasta el 5 de Enero 2009</p>	Se actualiza la bibliografía ya que la presente revisión se llevo a cabo contra la bibliografía vigente
100	<p>19.2 MEXICO. SECRETARIA DEL MEDIO AMBIENTE Y RECURSOS NATURALES. Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al</p>	<p>19.2 MEXICO. SECRETARIA DEL MEDIO AMBIENTE Y RECURSOS NATURALES. Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al</p>	Se actualiza la bibliografía ya que la presente revisión se llevo a cabo contra la bibliografía vigente

No	Texto Original	Texto Propuesto	Justificación Técnica y/o Jurídica de la modificación propuesta
	Ambiente.- México: Diario Oficial de la Federación, 28 de enero de 1988 y sus reformas hasta el 23 de febrero de 2005.	Ambiente.- México: Diario Oficial de la Federación, 28 de enero de 1988 y sus reformas hasta el 16 de Mayo del 2008	
101	No aplica	19.12 U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry Guidance for industry: Part 11 Electronic Records, Electronic Signatures-Scope and Application, Pharmaceutical CGMPs Agosto 2003	Se utiliza esta guía como parte de la bibliografía consultada como referencia de la presente norma.
102	19.4 MEXICO. SECRETARIA DE SALUD. Reglamento de Insumos para la Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 4 de febrero de 1988 y su reforma del 19 de septiembre de 2003.	19.4 MEXICO. SECRETARIA DE SALUD. Reglamento de Insumos para la Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 4 de febrero de 1988 y sus reformas hasta el 2.de Enero 2008	Se actualiza la bibliografía ya que la presente revisión se llevo a cabo contra la bibliografía vigente
103	19.10 U.S. Foods and Drug Administration. "Title 21, parts 11, 58, 210, 211 and 820" Code of Federal Regulations, Washington: Government Printing Office, 2001.	19.10 U.S. Foods and Drug Administration. "Title 21, parts 11, 58, 210, 211 and 820" Code of Federal Regulations, Washington: Government Printing Office, Abril 2008	Se actualiza la bibliografía ya que la presente revisión se llevo a cabo contra la bibliografía vigente
104	No aplica	19.18 WHO, Quality assurance of pharmaceuticals A compendium of guidelines and related materials <i>Volume 2, 2nd updated edition</i> Good manufacturing practices and inspection. 2007	Bibliografía relacionada a productos biotecnológicos.
105	No Aplica	19.19 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-third Report, WHO Technical Report Series 834, Geneva, 1993	Bibliografía relacionada a productos biotecnológicos.

Anexo 2

“NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS, PUBLICADA EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION 22 DE DICIEMBRE 2008)” CON LAS MODIFICACIONES PROPUESTAS INCLUIDAS

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS, PUBLICADA EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION 22 DE DICIEMBRE 2008) CON LAS MODIFICACIONES PROPUESTAS INCLUIDAS

INDICE

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones
4. Símbolos y abreviaturas
5. Organización
6. Personal
7. Documentación
8. Diseño y construcción
9. Control de la fabricación
10. Equipo de fabricación
11. Validación
12. Control de cambios
13. Desviaciones o no conformidades
14. Devoluciones y quejas
15. Retiro de producto del mercado
16. Auditorias técnicas
17. Destrucción y destino final de residuos
18. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
19. Bibliografía
20. Observancia
21. Vigencia
22. Apéndice Normativo A. Áreas de fabricación farmacéutica

PREFACIO

En la elaboración de la presente Norma Oficial Mexicana participaron las siguientes instituciones y organismos:

0. Introducción

La salud es un factor de suma importancia para el bienestar y desarrollo social de la comunidad, por lo que corresponde al Ejecutivo Federal a través de la Secretaría de Salud, establecer los requisitos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación de los medicamentos que garantice la calidad de los mismos.

La Secretaría de Salud ejercerá el control sanitario de los establecimientos, empleando como marco de referencia la presente Norma Oficial Mexicana.

1. Objetivo y campo de aplicación

1.1 Objetivo.

Esta Norma Oficial Mexicana establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor. El cumplimiento de esta Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.

1.2 Campo de aplicación.

Esta Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria, para todos los establecimientos nacionales y extranjeros dedicados a la fabricación y/o importación de medicamentos comercializados en el país, así como los almacenes de acondicionamiento, depósito y distribución de medicamentos y materias primas para su elaboración.

2. Referencias

Para la correcta aplicación de la presente Norma Oficial Mexicana, se sugiere consultar las siguientes normas oficiales mexicanas vigentes:

2.1 NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 10 de abril de 2000.

2.2 NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 4 de enero de 2006.

2.3 NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 de noviembre de 2000.

2.4 NOM-176-SSA1-1998, Requisitos sanitarios que deben cumplir los fabricantes, distribuidores y proveedores de fármacos utilizados en la elaboración de medicamentos de uso humano, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 17 de diciembre de 2001.

2.5 NOM-220-SSA1-2002, Instalación y operación de la Farmacovigilancia, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 15 de noviembre de 2004.

2.6 NOM-005-STPS-1998, Relativa a las condiciones de seguridad e higiene en los centros de trabajo para el manejo, transporte y almacenamiento de sustancias químicas peligrosas, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 2 de enero de 1999.

2.7 NOM-020-STPS-2002, Recipientes sujetos a presión y calderas-Funcionamiento-Condiciones de seguridad, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 28 de agosto de 2002.

2.8 NOM-026-STPS-1998, Colores y señales de seguridad e higiene e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 13 de octubre de 1998.

2.9 NOM-002-SEMARNAT-1996, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 3 de junio de 1998.

2.10 NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 23 de junio de 2006.

2.11 NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 17 de febrero de 2003.

2.12 NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 22 de agosto de 2001.

3. Definiciones

Para efectos de esta Norma Oficial Mexicana se entiende por:

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

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

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

3.4 Acondicionamiento, a las operaciones necesarias por las que un producto a granel debe pasar para llegar a su presentación como producto terminado.

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

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

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

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

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

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

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

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

3.13 Biométrica, al método para verificar la identidad de una persona basado en una medida de sus características físicas o en las acciones repetitivas en las cuales sus características y/o acciones son ambas únicas de esa persona.

3.14 Bioterio, al área especializada en el mantenimiento, control y/o reproducción de diversas especies de animales destinadas para la realización de pruebas de laboratorio.

3.15 Buenas prácticas de fabricación, al conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los productos farmacéuticos elaborados tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad, requeridas para su uso.

3.16 Calibración, al conjunto de operaciones que determinan, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medición material y los valores conocidos correspondientes a un patrón de referencia.

3.17 Calidad, al cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un medicamento está determinada por su identidad, pureza, contenido o potencia y cualesquiera otras propiedades químicas, físicas, biológicas o del proceso de fabricación que influyen en su aptitud para producir el efecto para el cual se destina.

3.18 Calificación, a la evaluación de las características de los elementos del proceso.

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

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

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

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

3.23 Calificación de Personal es la evidencia documentada de que el personal cuenta con la capacitación y entrenamiento para llevar a cabo correcta y efectivamente las actividades que se le han designado.

3.24 Capacitación, a las actividades encaminadas a proporcionar o reforzar conocimientos en el personal.

3.25 Componente (materia prima), a cualquier ingrediente utilizado en la producción de un medicamento, incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final.

3.26 Concentración, a la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso, peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

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

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

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

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

3.31 Control de cambios,.Es la evaluación documentada de cualquier cambio en la documentación, instalaciones y equipo que pudiera impactar en la calidad del producto.

3.32. Control de Calidad. Son el conjunto de pruebas físicas, químicas y/o microbiológicas que garantizan que el producto cumple con las especificaciones de calidad y es apto para su uso.

3.33 Criterio de aceptación, a las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.

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

3.35 Documento maestro de Registro, Es el conjunto de documentos que contiene la información técnica y científica que demuestra la identidad y pureza de los componentes del producto así como la información relativa a la estabilidad, seguridad y uso de producto que se presento para el registro del mismo y que fue autorizado por la autoridad sanitaria

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

3.37 Envase primario, a los elementos del sistema contenedor-cierre que están en contacto directo con el fármaco o el medicamento.

3.38 Envase secundario (materiales de acondicionamiento), a los elementos o componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el medicamento y no están en contacto directo con él.

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

3.40 Etiqueta, a cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, estarcida, marcada, marcada en relieve o en hueco grabado, adherido o precintado en cualquier material susceptible a contener el medicamento incluyendo el envase mismo, en caracteres legibles e indelebles.

3.41 Expediente de lote, al conjunto de documentos que demuestran que un lote de producto fue fabricado y controlado de acuerdo al Documento maestro.

3.42 Expediente legal, al conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y puede ser comercializado de acuerdo a las condiciones de venta e indicaciones terapéuticas aprobadas.

3.43 Expediente maestro o monografía del producto. Al conjunto de documentos que contienen la información para realizar y controlar las operaciones, procesos, análisis y actividades relacionadas con la fabricación de un lote del producto.

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

3.45 Fármaco (Principio activo), a la sustancia natural o sintética que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

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

3.47 Firma electrónica, a los datos en forma electrónica consignados en un mensaje de datos adjuntados o lógicamente asociados al mismo por cualquier tecnología, que son utilizados para identificar al firmante en relación con el mensaje de datos e identificar que el firmante aprueba la información contenida en éste.

3.48 Firma en manuscrito, al nombre escrito o marca legal de un manuscrito individual hecho por la persona y ejecutado o adoptado con la intención de autenticar un escrito en una forma permanente.

3.49 Identidad, a la comprobación de la presencia de una sustancia específica.

3.50 Inocuidad, a la característica de un medicamento de poder usarse sin causar efectos tóxicos injustificables.

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

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

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

3.54 Lote, a la cantidad de un fármaco o medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad.

3.55 Manual de calidad, al documento que describe el Sistema de Gestión de la Calidad de acuerdo con la política y los objetivos de la calidad establecidos.

3.56 Maquila, al proceso o etapa de un proceso involucrado en la fabricación de un medicamento, realizado por un establecimiento diferente del titular del registro sanitario; puede ser nacional, internacional, temporal o permanente.

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

3.58 Medicamento, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.

3.59 Muestra, a la parte o porción extraída de un conjunto por métodos que permiten considerarla como representativa del mismo.

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

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

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

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

3.64 Operaciones críticas a las operaciones unitarias que por las características propias pudieran afectar la calidad del producto.

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

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

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

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

3.68 Procedimiento normalizado de operación o Procedimiento, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas.

3.69 Procedimiento de acondicionamiento, al documento que contiene las instrucciones detalladas y los registros correspondientes para el acondicionamiento de un medicamento.

3.70 Procedimiento de producción, al documento que contiene las instrucciones detalladas y los registros correspondientes para la producción de un medicamento.

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

3.72 Producto biotecnológico o biomedicamento. Es toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.

3.73 Producto a granel, al producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de ser envasado.

3.74 Producto devuelto, al producto distribuido que se regresa al establecimiento.

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

3.76 Producto terminado, al medicamento en su presentación final.

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

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

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

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

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

3.82 Registro Sanitario, Es la asignación alfa numérica que la Secretaría otorga a un producto farmacéutico que autoriza su uso y/o comercialización en territorio nacional.

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

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

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

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

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

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

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

3.90 Sistema computarizado abierto, al ambiente en el cual el acceso al sistema no está controlado por las personas responsables por el contenido de los registros que están en el mismo.

3.91 Sistema computarizado cerrado, al ambiente en el cual el acceso al sistema es controlado por personas responsables por el contenido de los registros electrónicos en el mismo.

3.92 Sistemas críticos, a aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos, y que son: agua, aire (comprimido y ambiental) y vapor limpio.

3.93 Sistema de gestión de la calidad. Es el sistema que identifica, documenta, mide, analiza e implementa las acciones necesarias para garantizar de la efectividad de los procesos compañía.

3.94 Validación, a la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

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

4. Símbolos y abreviaturas

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

%	Porcentaje
±	Más menos
≥	Mayor o igual que
≤	Menor o igual que
°C	Grado Celsius
µm	Micrómetro
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
CD	Calificación del diseño
CE	Calificación de la ejecución o desempeño
CI	Calificación de la instalación
CO	Calificación operacional
Cofepris	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
h	Hora
HR	Humedad relativa
m/s	Metro sobre segundo
n.a.	No aplica

Pa	Pascal
PCPS	Primeras caducidades primeras salidas
PEPS	Primeras entradas, primeras salidas
PMV	Plan maestro de validación
PNO	Procedimiento normalizado de operación
UFC	Unidades formadoras de colonia

5. Organización

5.1 El establecimiento debe contar con una organización interna acorde con el tamaño de la empresa y los productos que fabrica.

5.2 Debe existir un organigrama detallado y actualizado en donde se identifique claramente que los responsables de las unidades de producción y calidad de la más alta jerarquía no reporten el uno al otro.

5.2.1 Los responsables de las unidades de producción y calidad deben tener estudios en el área farmacéutica, química y/o biológica.

5.2.2 Los responsables de las áreas de fabricación, producción y calidad deben tener como mínimo estudios de licenciatura, así como título y cédula profesionales o documento equivalente para el caso de extranjeros.

5.3 El responsable sanitario debe ocupar el mayor nivel jerárquico de la unidad de la calidad y reportar directamente al puesto más alto del establecimiento.

5.4 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 que establecen la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud para los responsables sanitarios. En el caso de extranjeros deberán contar con los documentos equivalentes.

5.5 Debe existir un número específico de supervisores de acuerdo a las funciones operativas para cubrir y supervisar cada área de la empresa de acuerdo al tamaño y la cantidad de trabajo de manera que siempre estén cubiertos todos los turnos y líneas de procesos.

5.6. El responsable de fabricación debe tener la combinación de educación, experiencia y adiestramiento para ejercer correctamente su posición.

5.7 El responsable del más alto nivel jerárquico del área de fabricación se encargará de asegurar que la fabricación de los medicamentos cumpla con el contenido de esta Norma, sin perjuicio de las obligaciones y responsabilidades que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley General de Salud y al Reglamento de Insumos para la Salud.

5.8 El responsable del más alto nivel jerárquico de la unidad de producción se encargará de que la producción de los medicamentos se realice de acuerdo a los estudios de validación y órdenes maestras aprobadas, asegurando que se cumple con las especificaciones de producto establecidas y el contenido de esta Norma.

5.9 El responsable del más alto nivel jerárquico de la unidad de calidad deberá tener toda la responsabilidad y la autoridad para asegurar que el establecimiento cumpla con las especificaciones establecidas en la presente Norma. Entre sus funciones más importantes se tienen las siguientes:

5.9.1 Aprobar o rechazar todos los insumos utilizados en la fabricación de los medicamentos, así como de producto en proceso y producto terminado (referirse al numeral 9.1.2, para el caso de productos importados).

5.9.2 Aprobar o rechazar los medicamentos fabricados, procesados o envasados por otra compañía bajo contrato (maquilas, referirse al numeral 9.7).

5.9.3 Que todos los análisis se realicen de acuerdo a lo descrito en la FEUM, o farmacopeas reconocidas internacionalmente o metodología del fabricante (referirse al numeral 9.8).

5.9.4 Que se cumplan con todos los procedimientos relacionados a la unidad de calidad, así como la aprobación de toda la documentación técnica del establecimiento que tenga efecto sobre la calidad de los procesos o productos fabricados, tales como la concentración, calidad, pureza, inocuidad y potencia de los medicamentos fabricados.

5.9.5 Aprobar todos los estudios del PMV.

5.9.6 La asignación de fechas de reanálisis a los componentes y fechas de caducidad a los productos y reactivos.

5.9.7 Que la documentación relativa a la fabricación y control de los lotes producidos se conserve (referirse al numeral 7.7.4).

5.9.8 Que por cada queja se realicen las investigaciones correspondientes y asegurarse de que se implementen las acciones correctivas necesarias y que se mida la efectividad de las acciones correctivas de acuerdo al sistema establecido (referirse al numeral 14).

5.9.9 Que se tenga un sistema de aprobación de Proveedores de acuerdo a las correspondientes normas oficiales mexicanas vigentes.

5.9.10 Que exista un sistema de auditorías técnicas (referirse al numeral 16).

5.9.11 Asegurar el cumplimiento de las correspondientes normatividades vigentes.

5.9.12 Que cualquier desviación o no conformidad a los procedimientos establecidos sea investigada, revisada y la conclusión documentada antes de decidir el destino final del lote (referirse al numeral 13).

5.9.13 Notificar a la Secretaría de Salud o entidad regulatoria correspondiente, cuando sea necesario, cualquiera de los siguientes incidentes: retiros de producto del mercado y efectos adversos en medicamentos (referirse al numeral 15 y/o 14).

6. Personal

6.1 Las obligaciones del personal así como sus responsabilidades deben constar por escrito y firmado por cada uno de los trabajadores.

6.2 El personal responsable de la fabricación y control de los medicamentos, incluyendo personal temporal, debe estar calificado, con base en su experiencia, formación o capacitación, para la función que desempeña.

6.3 Debe existir un programa documentado continuo para la capacitación y adiestramiento del personal en las funciones que le sean asignadas.

6.3.1 Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, instructores, frecuencia y sistema de evaluación. Debe quedar evidencia de su realización.

6.3.2 Este programa debe de incluir al menos las siguientes áreas: Inducción al puesto, BPF, los procedimientos y seguridad.

6.3.3 La capacitación en BPF debe realizarse cuando menos una vez al año y cada vez que ocurran cambios en la normatividad o los procedimientos aplicables.

6.4 El personal debe portar ropa de trabajo limpia y confortable y el equipo de protección, diseñado para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de fabricación, así como riesgos de salud ocupacional.

6.4.1 Los requerimientos de indumentaria para cada área de fabricación deben estar definidos por escrito.

6.4.2 Se debe contar con un procedimiento para el lavado de indumentaria, que incluya la de áreas donde se fabrican productos de alto riesgo.

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

6.4.4 El personal no debe usar joyas ni cosméticos en las áreas de fabricación donde el producto se encuentre expuesto, en el laboratorio de microbiología, en el laboratorio de control químico y el bioterio.

6.5 Al personal de nuevo ingreso se le debe realizar examen médico.

6.6 Se debe hacer periódicamente un examen médico a todo el personal de las áreas de fabricación y de la Unidad de calidad, al menos una vez al año, así como después de una ausencia debida a enfermedades transmisibles y tomar las acciones necesarias en caso de diagnóstico positivo.

6.7 El personal involucrado en la fabricación de productos biotecnológicos debe contar con un esquema de vacunación al día con la finalidad de evitar la contaminación del producto y del personal

6.8 Cualquier integrante del personal, que en cualquier momento dado muestre tener una posible enfermedad o lesión abierta, de acuerdo con un examen médico o por supervisión física, y que pueda afectar

de manera adversa la inocuidad o la calidad de los medicamentos, deberá ser excluido del contacto directo con los insumos utilizados en la fabricación de los medicamentos, materiales en proceso y el producto terminado hasta que su condición sea corregida o determinada por personal médico competente. Todo el personal debe ser instruido para reportar al personal de supervisión cualquier condición de enfermedad que pueda contaminar los medicamentos.

6.9. El personal debe tener buenos hábitos de higiene y limpieza.

6.10 El movimiento de entrada y salida del personal de las áreas de fabricación debe realizarse de acuerdo a procedimientos o instrucciones por escrito que contemplen tanto la seguridad del personal como la del producto.

6.11 El personal debe cumplir con los procedimientos de cada área de fabricación.

6.12 El personal no debe ingerir alimentos ni bebidas de ningún tipo en las áreas de fabricación y laboratorios, ni tampoco fumar, excepto en el lugar destinado para ello.

6.13 El personal no debe tener alimentos ni bebidas en las gavetas dedicadas al guardado de sus pertenencias y accesorios de trabajo, y sólo en el lugar destinado para ello.

6.14 El personal que preste asesoría técnica, consultoría y contratistas, para cualquiera de los puntos incluidos en esta Norma Oficial Mexicana, debe tener la formación académica, capacitación y experiencia suficientes para hacer las recomendaciones sobre los asuntos para los que son requeridos, así como realizar sus funciones y no poner en riesgo la calidad de los productos fabricados.

6.14.1 Se deben mantener registros indicando el nombre, la experiencia y el tipo de servicio que presta.

6.14.2 El personal temporal o consultores no debe aprobar o rechazar los insumos y productos.

6.15 El personal temporal operativo deberá de sujetarse a los mismos requisitos que el personal de base, previo curso de inducción a la actividad que va a realizar.

7. Documentación

7.1 Generalidades.

7.1.1 Todos los documentos deben ser escritos en español, emitidos por un medio que asegure su legibilidad, empleando vocabulario sencillo, indicando el tipo, naturaleza, propósito o uso del documento. La organización de su contenido será tal que permita su fácil comprensión. Los documentos originales no deben ser alterados.

7.1.2 Los documentos deben ser reproducidos a través de un sistema que asegure que el documento es copia fiel del original. En el caso de documentos electrónicos, éstos deben de cumplir con los requisitos descritos en el numeral 11.6.4 en cuanto a validación de sistemas de cómputo.

7.1.3. En el caso de sistemas electrónicos empleados en la creación, modificación, mantenimiento, archivo, restauración o transmisión de registros electrónicos, éstos deben de cumplir con los requisitos descritos en el numeral 11.6.4 en cuanto a validación de sistemas de cómputo.

7.1.4 Debe de existir un procedimiento que describa el formato y la información mínima que se debe incluir en un documento de acuerdo al tipo de documento.

7.1.5 Debe existir un sistema de control de cambios que permita la revisión, modificación, cancelación o distribución de los documentos. Este sistema debe incluir las instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos vigentes y el retiro de los obsoletos.

7.1.5.1 Todos los documentos maestros y los procedimientos originales deben ser autorizados por el Responsable Sanitario, así como cualquier modificación a los documentos anteriores.

7.1.5.2 Se deben conservar registros de los cambios realizados a documentos.

7.1.5.3 Se deben conservar al menos el procedimiento obsoleto original firmado en el archivo por un periodo de al menos 3 años.

7.1.5.4 Los documentos maestros y los procedimientos no pueden ser elaborados y autorizados por la misma persona, si se diera el caso estos deberá ser revisado por una tercera y autorizado por el responsable administrativo de mayor nivel jerárquico

7.1.5.5 Todos los documentos deben indicar el periodo de vigencia o fecha de vencimiento.

7.1.6 Los documentos donde se realizan registros de datos deben cumplir al menos con los siguientes requisitos:

7.1.6.1 Los datos deben ser registrados por la persona que realizó la actividad y en el momento en que se termine la actividad. En el caso de usarse siglas, al igual que las firmas, debe existir un catálogo.

7.1.6.2 Los datos deben ser claros y escritos con material indeleble.

7.1.6.3 Los espacios para el registro de la información deben ser de tamaño suficiente para escribir la información que se requiere registrar de forma clara.

7.1.6.4 Todos los espacios deben estar debidamente llenados, y en su caso ser cancelados de acuerdo a procedimientos.

7.1.6.5 Cualquier corrección debe permitir ver el dato original y debe ir firmado y fechado por la persona que realizó la corrección. En el caso de registros electrónicos, se debe contar con un sistema de auditoría de rastreo o trazabilidad, que permita identificar al menos las modificaciones hechas, fecha y persona que realizó estas modificaciones.

7.1.6.6 Un formato preestablecido para registro de fechas y horas.

7.1.7 La documentación se debe archivar en forma tal que sea de fácil y rápido acceso.

7.1.8 El establecimiento debe contar como mínimo con los siguientes documentos:

7.1.8.1 Manual de calidad.

7.1.8.2 Organigrama del establecimiento, indicando los puestos y el nombre de las personas que los ocupan.

7.1.8.3 Edición vigente de la FEUM, así como los suplementos correspondientes.

7.1.8.4 Relación de medicamentos registrados y la relación de los que se comercializan.

7.1.8.5 Planos actualizados entre los cuales deberán estar: planos arquitectónicos y planos de los sistemas críticos.

7.1.8.6 Relación de equipos de fabricación incluyendo sus características, capacidad, ubicación y modelo.

7.1.8.7 Relación de equipos e instrumentos analíticos, ubicación y modelo, incluyendo los instrumentos de medición de las áreas de producción.

7.1.9 En caso de documentación electrónica debe cumplirse con los requisitos de la validación de documentación electrónica. (Ver numeral 11 correspondiente a validación).

7.2 Documentación legal.

7.2.1 El Establecimiento debe contar como mínimo con los siguientes documentos legales:

7.2.1.1 Licencia sanitaria expedida por la Secretaría de Salud, o en su caso Aviso de funcionamiento.

7.2.1.2 Aviso del responsable sanitario presentado ante la Secretaría de Salud.

7.2.1.3 Debe colocarse en la entrada de la empresa en un lugar visible, un rótulo donde se indique el nombre y clasificación del establecimiento, el nombre del responsable sanitario, el número de la cédula profesional, su horario de asistencia y el nombre de la institución superior que expidió el título profesional.

7.2.2 Expediente legal de cada producto, el cual debe estar conformado por los siguientes documentos como mínimo:

7.2.2.1 Original del registro sanitario vigente emitido por la Secretaría de Salud.

7.2.2.2 Proyectos de etiqueta e instructivos para envases primarios y secundarios actualizados y autorizados por la Secretaría de Salud, para todas las presentaciones autorizadas en el registro sanitario.

7.2.2.3 Proyectos de texto de la información para prescribir en su versión amplia y reducida, de cada producto autorizada por la Secretaría de Salud.

7.2.3 Documentación relativa al control de estupefacientes y psicotrópicos.

7.3 Documento (Expediente) maestro de Registro.

7.3.1 El establecimiento debe contar con un documento Maestro de Registro para cada producto, que incluya:

7.3.1.1 Información sometida para la obtención del registro sanitario y sus modificaciones

7.4 El establecimiento debe contar la monografía de cada producto la cual debe incluir:

7.4.1 Orden maestra de producción para cada tamaño de lote, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica, concentración, periodo de caducidad autorizado, espacio para la fecha de caducidad que corresponda, tamaño de lote, cantidad por unidad de dosificación y cantidad por lote de cada insumo, incluyendo clave y nombre.

7.4.2 Procedimiento maestro de producción el cual contiene las instrucciones completas para la producción del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se deben indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos en cada etapa intermedia así como al final del proceso de acuerdo al tamaño de lote. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.

7.4.3 Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica y concentración, presentación, periodo de caducidad autorizado, espacio para la fecha de caducidad que corresponda y relación completa de los materiales indicando su clave de acuerdo al tamaño de lote.

7.4.4 Procedimiento maestro de acondicionamiento el cual contiene las instrucciones completas para el acondicionamiento del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se debe incluir un apartado para la conciliación de material impreso e indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos del producto terminado de acuerdo al tamaño de lote. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.

7.4.5 Especificaciones del producto en proceso y terminado.

7.4.6 Métodos analíticos para el producto en proceso y terminado.

7.4.7 Especificaciones de los materiales de envase primario y secundario.

7.4.8 Especificaciones de los materiales impresos.

7.4.9 Todos los métodos analíticos y de producción deben indicar si han sido validados indicando la referencia del protocolo y reporte de validación correspondiente.

7.4.10 Las monografías de fabricación de los productos biológicos además deben incluir:

7.4.10.1 Cuando utilicen organismos microbiológicos el origen, método de fabricación (o reproducción), los controles usados para garantizar la pureza e identidad, identificación de la cepa, condiciones de conservación, metodologías de conservación, inactivación y descontaminación.

7.4.10.2 Metodología de fabricación incluyendo siembra, muestreo y metodologías de purificación.

7.4.10.3 Las metodologías de análisis físicas, químicas y biológicas que de no ser farmacopeicas deberán incluir metodologías que garanticen la pureza, identidad, calidad y potencia del producto

7.5 El establecimiento debe de contar con la monografía de cada uno de las materias primas utilizadas en la fabricación la cual debe incluir al menos:

7.5.1 Especificaciones y métodos analíticos.

7.5.1.1 Todos los métodos analíticos deben indicar si han sido validados indicando la referencia del protocolo y reporte de validación correspondiente.

7.5.3 Metodologías de muestreo e indicaciones de almacenamiento, así como las debidas precauciones necesarias.

7.5.4 Para productos biotecnológicos se debe incluir en la monografía_

7.5.4.1 La validación del proveedor de la cepa, vector, proteína etc.

7.6 Documentación operativa.

7.6.1 El establecimiento debe contar con los siguientes Procedimientos Normalizados de Operación, además de otros indicados en el cuerpo de esta Norma Oficial Mexicana:

7.6.1.1 PNO para limpieza, sanitización (donde el producto esté expuesto) y operación de los equipos utilizados en la producción y acondicionamiento de los productos.

7.6.1.2 PNO para la limpieza y sanitización (donde el producto esté expuesto) de las áreas de producción y acondicionamiento del producto.

7.6.1.3 PNO para la operación, limpieza y en su caso sanitización de los sistemas críticos del establecimiento.

7.6.1.4 PNO para la calibración de los instrumentos de medición.

7.6.1.5 PNO para el mantenimiento preventivo y correctivo de equipos, instrumentos de medición, sistemas críticos y áreas de fabricación.

7.6.1.6 PNO para la limpieza y sanitización del área de microbiología y bioterio.

7.6.1.7 PNO para el manejo de desviaciones o no conformidades.

7.6.1.8 PNO para el control de cambios.

7.6.1.9 PNO para el manejo de quejas.

7.6.1.10 PNO para el manejo de producto devuelto.

7.6.1.11 PNO para la compra de insumos.

7.6.1.12 PNO para la distribución de productos.

7.6.1.13 PNO para el retiro de productos del mercado.

7.6.1.14 PNO para el control de plagas y/o fauna nociva.

7.6.1.15 PNO para el destino final de los envases vacíos de insumos y productos.

7.6.1.16 PNO para la asignación e identificación de los lotes de producto.

7.7 Registros y reportes.

7.7.1 Se debe contar con el expediente de cada lote fabricado, el cual debe contener:

7.7.1.1 Registros mediante los cuales pueda comprobarse que el producto fue elaborado y controlado de acuerdo con la orden y los procedimientos de producción vigentes.

7.7.1.2 Etiquetas de identificación de los insumos surtidos.

7.7.1.3 Registros o etiquetas originales empleadas en la identificación del estado de limpieza de las áreas y equipos usados en la producción y el acondicionamiento.

7.7.1.4 Muestras de las etiquetas codificadas utilizadas en el lote.

7.7.1.5 Registros de cada lote, mediante los cuales pueda comprobarse que el producto fue acondicionado y controlado de acuerdo con la orden y el procedimiento de acondicionamiento vigentes.

7.7.1.6 Reporte de los resultados del monitoreo ambiental, en el caso de formas farmacéuticas estériles.

7.7.1.7 Reportes de investigación de las desviaciones o no conformidades que se presenten durante el proceso que incluya las acciones correctivas y preventivas adoptadas, los responsables y la evidencia de la efectividad de dichas acciones.

7.7.1.8 Registro que avale que el expediente del lote fue revisado y aprobado por la Unidad de Calidad.

7.7.2 Se debe contar también con los siguientes registros y reportes analíticos:

7.7.2.1 Reportes analíticos de insumos.

7.7.2.2 Registros originales de los análisis efectuados a: insumos y el producto en sus distintas etapas, incluyendo cuando aplique: gráficas, espectrogramas y cromatogramas.

7.7.2.3 Reportes de investigación de resultados fuera de especificación en el que se determinen las acciones correctivas y preventivas adoptadas, los responsables y la evidencia de la efectividad de dichas acciones.

7.7.3 Se debe contar con los registros de distribución que contengan la siguiente información para cada lote de producto distribuido:

7.7.3.1 Nombre del producto, presentación y número de lote.

7.7.3.2 Cantidad total del lote por presentación.

7.7.3.3 Identificación del cliente primario.

7.7.3.4 Cantidad enviada por cliente primario.

7.7.3.5 Fecha de envío y recibo.

7.7.4 El expediente, los registros de análisis del producto y los registros de distribución de cada lote deberán conservarse un año después de la fecha de caducidad del producto.

7.7.4.1 Los reportes y registros de análisis de los insumos deberán conservarse un año después de la fecha de caducidad del último lote de producto en que se emplearon.

7.7.4.2 Todos los registros deben estar correctamente llenados cumpliendo las buenas prácticas de documentación.

7.7.5 Deben existir registros de quejas que contengan la siguiente información:

7.7.5.1 Nombre del producto, presentación y número de lote.

7.7.5.2 Cantidad involucrada de la queja.

7.7.5.3 Motivo de la queja.

7.7.5.4 Nombre y localización de quien genera la queja.

7.7.5.5 Resultado de la investigación de la queja.

7.7.5.6 Acciones tomadas relacionadas con la queja.

7.7.5.6.1 De ser necesario reportar un incidente adverso derivado de una queja se debe proceder de acuerdo a la normatividad vigente

7.7.6. Deben existir registros de devoluciones, que contengan la siguiente información:

7.7.6.1 Nombre del producto, presentación y número de lote.

7.7.6.2 Cantidad devuelta.

7.7.6.3 Motivo de la devolución.

7.7.6.4 Nombre y localización de quien devuelve.

7.7.6.5 Evaluación y destino final del producto.

7.7.7 Debe existir un registro de la revisión anual de cada producto, el cual debe contener la siguiente información:

7.7.7.1 Nombre, concentración, forma farmacéutica, presentación y periodo de caducidad.

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

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

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

7.7.7.5 Estudios de estabilidad.

7.7.7.5.1 los registros de estabilidad deberán incluir el No de lote, numero de piezas muestreadas y condiciones de estabilidad a las que fueron sometidas indicando las fechas de análisis.

7.7.7.5.2 Análisis de los resultados obtenidos de los lotes sometidos a estabilidad que fueron realizados en el transcurso del año que se tengan disponibles

7.7.7.6 Evaluación del estado de la validación del proceso y de la metodología analítica.

7.7.7.7 Conclusiones de los resultados obtenidos.

7.7.8 En el caso de documentos electrónicos, éstos deben de cumplir con los requisitos descritos en el numeral 11 en cuanto a validación de sistemas de cómputo.

8. Diseño y construcción

8.1 Diseño.

8.1.1 El establecimiento debe de ser diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen. Su diseño y construcción debe permitir su limpieza, orden, mantenimiento y prevención de la contaminación y mezcla de insumos y productos.

8.1.2 Los flujos de personal, insumos, productos y desechos deben estar identificados, seguir un orden lógico y secuencial de acuerdo a los procesos de fabricación, evitando los flujos cruzados y manteniendo los niveles de limpieza establecidos.

8.1.3 El diseño debe ser tal que asegure el acceso controlado del personal a las áreas de almacenamiento, producción, acondicionamiento y control de calidad y éstas no deben ser usadas como vía de paso para el personal y materiales.

8.1.4 El diseño debe considerar los requerimientos de construcción, ambientales, seguridad y BPF.

8.1.5 Debe existir un plan para definir los requerimientos de los productos, los procesos, los sistemas críticos y servicios y el alcance de la instalación.

8.1.6 Debe existir una lista de los equipos para los procesos, que incluya los accesorios que estén en contacto con el producto.

8.1.7 Debe existir una lista de las áreas que incluya sus especificaciones dependiendo de los procesos y productos.

8.2 Construcción.

8.2.1 La construcción de una instalación debe cumplir con los planos arquitectónicos, sistemas críticos e hidráulicos y sus especificaciones.

8.2.1.1 La construcción debe tener un diseño que asegure el acceso controlado del personal a las áreas de almacenamiento, producción, acondicionamiento y control de calidad y éstas no deben ser usadas como vía de paso para el personal y materiales.

8.2.2 Cualquier cambio durante el curso de la construcción deberá ser revisado, aprobado y documentado antes de su implantación, acorde con el procedimiento de control de cambios.

8.2.3 El trabajo de construcción deberá cumplir con los requerimientos de control de la contaminación.

8.2.4 Las instalaciones de ductos de los sistemas de aire, líneas de energía eléctrica y otros servicios inherentes a las áreas de producción y acondicionamiento deben encontrarse ocultas o fuera de éstas. Su ubicación y diseño debe ser tal, que permita su mantenimiento.

8.2.5 Se debe contar con tomas identificadas de los sistemas críticos aplicables.

8.2.6 Las áreas deben estar adecuadamente iluminadas y ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran con control de: aire, emisión de polvos, temperatura y humedad relativa.

8.2.7 Las lámparas de las áreas de producción deben estar diseñadas y construidas de tal forma que eviten la acumulación de polvo y permitan su limpieza. Deben contar con cubierta protectora lisa.

8.2.8 Las áreas de producción, muestreo, pesadas, laboratorio de microbiología, envasado y todas aquellas donde se encuentren expuestos componentes y producto a granel deben contar con:

8.2.8.1 Acabados sanitarios

8.2.8.2 Indicadores de presión diferencial fijos cuando existan sistemas de presión diferencial.

8.2.9 Las áreas de producción, muestreo, pesadas, envasado primario y todas aquellas donde se encuentren expuestos componentes, productos y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) a penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales de origen biológico, hemoderivados, biológicos virales, biológicos bacterianos y otros considerados como de alto riesgo, deben ser completamente independientes y autocontenidas.

8.2.10 Las dimensiones de las diferentes áreas deben estar en función de la capacidad de producción, de los equipos, de la diversidad de productos y tipo de operaciones a las que se destine cada una.

8.2.11 Las condiciones de trabajo (temperatura, vibraciones, humedad, ruido, polvo), no deben perjudicar al producto ni al operador, directa o indirectamente.

8.2.12 Debe existir un área de recepción que permita la inspección de los insumos y productos, un área de distribución que permita la carga de los mismos y un área de almacenamiento que garantice la conservación de la calidad de los insumos y productos.

8.2.12.1 Las áreas de almacenamiento deben tener capacidad y condiciones de temperatura y humedad relativa requeridos para la conservación de insumos y productos.

8.2.12.2 Se debe contar con un área específica con condiciones de almacenamiento para las muestras de retención de los fármacos y productos terminados.

8.2.12.3 Se debe contar con un área específica con condiciones de seguridad y almacenaje para los registros de los productos terminados.

8.2.12.4 Se debe contar con un área separada para el pesado y surtido de los insumos que cuente con sistemas de control que prevengan la contaminación cruzada.

8.2.13 Debe existir un área específica para efectuar las operaciones de acondicionamiento, que facilite el flujo de personal, insumos y productos.

8.2.14 El laboratorio de control analítico debe estar separado físicamente de las áreas de producción y almacenes, contar con espacio e instalaciones para las pruebas y análisis que se realicen.

8.2.15 Las áreas destinadas a pruebas biológicas, microbiológicas e instrumentales deben estar físicamente separadas.

8.2.16 En el caso de análisis instrumentales en proceso, debe garantizarse que el equipo analítico no se vea afectado por el proceso y viceversa.

8.2.17 Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio deberán estar aisladas de las áreas de fabricación y cumplir con la normatividad correspondiente vigente.

8.2.18 Las áreas destinadas para cambio y almacenamiento de ropa de trabajo, lavado, duchas y servicios sanitarios deben estar en lugares de fácil acceso y en correspondencia con el número de trabajadores. Los servicios sanitarios no deben comunicarse directamente ni localizarse en vías de paso con las áreas de fabricación y deben estar provistos de:

8.2.18.1 Ventilación.

8.2.18.2 Agua fría y caliente.

8.2.18.3 Lavabos.

8.2.18.4 Mingitorios e inodoros.

8.2.19 En caso de contar con comedor, éste debe estar separado de las áreas de fabricación.

8.2.20 Se debe contar con un área destinada al servicio médico, separada físicamente de las áreas de fabricación.

8.3.1 Sistemas de aire

8.3.1.1 En las áreas en las que el producto este expuesto debe existir Inyección y extracción de aire que permita un balanceo adecuado de presiones diferenciales que eviten la contaminación del producto.

8.3.1.2 Las áreas de producción donde se generen polvos deben contar con sistemas de recolección y procedimientos para la disposición final de los polvos colectados.

8.3.1.3 Los sistemas de extracción deben evitar una potencial contaminación cruzada.

8.3.1.4 Los pasillos internos de las áreas de producción deben contar con sistema de aire filtrado.

8.3.1.5 La limpieza de los sistemas de aire debe llevarse a cabo en el ensamble, antes de iniciar la operación y cuando exista trabajo de reconstrucción, trabajo de reparación y mantenimiento.

8.3.1.6 Deben tenerse clasificadas las áreas de fabricación con base en la calidad del aire (Ver Apéndice Normativo A).

8.3.2 Sistema de agua

8.3.2.1 El sistema de suministro de agua potable debe estar diseñado de tal forma que se mantenga la alimentación bajo presión positiva continua en un sistema de tuberías integro, que prevenga una posible contaminación de un producto.

8.3.2.2 Las tuberías fijas deben estar identificadas, en base al código de colores de la norma correspondiente vigente.

8.3.2.3 Después de sanitizar los sistemas de agua por medios químicos, debe seguirse un procedimiento validado a fin de garantizar que el agente sanitizante ha sido totalmente eliminado.

8.3.2.4 Si los drenajes están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, debe tener una trampa o algún dispositivo que prevenga contra-flujo y contaminación.

8.3.2.5 Debe contar con sistemas de descarga de aguas residuales. El sistema de descarga de aguas negras debe ser independiente del drenaje pluvial.

8.4 Mantenimiento

8.4.1 Cualquier instalación usada en la fabricación de los productos debe estar incluida en un programa de mantenimiento para conservarse en buen estado

8.4.2 Las actividades de mantenimiento de instalaciones y edificios deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación

8.4.3 Se debe contar con áreas específicas para el taller de mantenimiento que cumpla con las condiciones del área donde se encuentre y que garantice que no se afecte la calidad del producto.

8.4.3.1 Las áreas de mantenimiento localizadas en el interior de las áreas de fabricación deben cumplir con las mismas condiciones aplicables al área que corresponda.

8.4.5 Se debe contar con un programa para la prevención, control y erradicación de fauna nociva.

9. Control de la fabricación

9.1. Generalidades.

9.1.1 El manejo de insumos y productos debe seguir procedimientos e instrucciones escritas.

9.1.1.1 Debe contarse con un procedimiento para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria correspondiente vigente así como seguir las recomendaciones de seguridad señaladas en las hojas de seguridad de los productos.

9.1.2 En el caso de productos intermedios o semiterminados y productos a granel adquiridos como tales incluyendo los importados, deben ser manejados como si fueran insumos, según se describe en el numeral 9.2.

9.1.3 Los insumos y productos en cualquiera de sus etapas de fabricación, deben colocarse de tal manera que no se encuentren en contacto directo con el piso

9.1.4 Se debe contar con procedimientos para el manejo de insumos y productos sólidos, incluyendo las precauciones para controlar la generación y dispersión de polvos.

9.1.5 Al inicio y durante el proceso las áreas, envases con producto a granel, y los equipos utilizados, deben identificarse indicando el producto que se está elaborando, el número de lote y, cuando proceda, la fase de producción. El sistema de identificación debe ser claro y documentado.

9.1.6 No deben de llevarse a cabo operaciones simultáneas en una misma área de fabricación a menos que se garantice la ausencia de contaminación cruzada o mezcla

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

9.1.8 El flujo de insumos debe realizarse con base a procedimientos que establezcan cómo prevenir una potencial contaminación cruzada.

9.1.9 El muestreo para el control del producto en proceso debe llevarse a cabo con base a procedimientos.

9.1.10 Los registros y las supervisiones deben llevarse a cabo por personal autorizado, de manera fidedigna, inmediatamente después de haber realizado cada operación y antes de proceder a ejecutar el siguiente paso descrito en el procedimiento.

9.1.11 El producto terminado en su empaque final, se considera en retención temporal/cuarentena hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por la unidad de calidad para su distribución.

9.1.12 Se debe contar con registros de humedad relativa y temperatura, de manera que demuestren que las condiciones para el almacenamiento de insumos y productos se cumplen.

9.1.13 Las áreas de fabricación deben mantenerse con el nivel de limpieza y sanitización que corresponda a su clasificación.

9.1.14.1 Los procedimientos de limpieza y sanitización deben describir

9.1.14.1.1 La forma y frecuencia de la limpieza y sanitización de las áreas.

9.1.14.1.2 La preparación de los agentes de limpieza y sanitización.

9.1.14.1.3 La rotación del uso de agentes de sanitización. Sólo podrán ser utilizados agentes sanitizantes cuya eficacia haya sido demostrada y aprobada por la unidad de calidad.

9.1.15 El acceso a las áreas de fabricación queda limitado al personal autorizado.

9.1.16 Los procedimientos deben estar accesibles al personal involucrado.

9.2. Control de adquisición y recepción de insumos y de producto en sus diferentes etapas.

9.2.1 Adquisición.

9.2.1.1 Debe haber un sistema que garantice que todos los proveedores sean evaluados antes de ser aprobados e incluidos en la lista de proveedores.

9.2.1.2 Los insumos y producto en sus diferentes etapas deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el sistema de calidad interno, que asegure que el fabricante cuenta con un sistema de calidad y cumplan con las especificaciones establecidas.

9.2.1.3 Debe mantenerse evidencia documentada del desempeño histórico del proveedor y del fabricante en cuanto a la calidad de cada uno de los insumos suministrados que permita llevar a cabo un estudio estadístico entre los resultados proporcionados por el fabricante en su Certificado de Análisis y los resultados obtenidos en el laboratorio, para demostrar equivalencia.

9.2.1.4 Previa autorización de la Secretaría de Salud se podrá llevar a cabo una reducción en el número de análisis o pruebas analíticas.

9.2.2 Recepción.

9.2.2.1 En la recepción de insumos y producto en sus diferentes etapas, se debe revisar que los recipientes se encuentren identificados (nombre, cantidad y número de lote o equivalente), cerrados, que no presenten deterioro o daños de cualquier tipo que puedan afectar las características de calidad del material que contienen y que concuerde con lo indicado en la orden de compra y factura. Se debe contar con un certificado de análisis del proveedor de cada lote recibido.

9.2.2.1.1 Los recipientes, tapas y otras partes del material de envase que estén en contacto con los insumos y producto en sus diferentes etapas no deben alterar la calidad de los mismos.

9.2.2.2 Al recibir cada lote o partida de insumos y productos en sus diferentes etapas se debe asignar un número de lote de acuerdo al sistema de lotificación interno.

9.2.2.3 Los recipientes se deben colocar sobre tarimas o anaqueles de tal manera que se facilite su limpieza, inspección y manejo.

9.3. Control del almacenamiento de insumos y productos en sus diferentes etapas.

9.3.1 Debe realizarse con base en lo establecido en procedimientos que consideren la clara identificación y separación por medios físicos o sistemas de control.

9.3.2 Se debe contar con procedimientos para la limpieza y mantenimiento de las áreas de almacenamiento.

9.3.3 Se debe contar con un procedimiento basado en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS) o primeras caducidades primeras salidas (PCPS)

9.3.4 Los insumos y producto en sus diferentes etapas deben muestrearse, analizarse y aprobarse antes de su uso de acuerdo con el procedimiento correspondiente. En el caso de aprobarse debe asignarse una fecha de vigencia. Los envases muestreados, deben indicarlo en su identificación.

9.3.5 Los insumos y producto en sus diferentes etapas, cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en retención temporal/cuarentena, para su reanálisis o destino final.

9.3.6 Los insumos o productos rechazados (o no conforme) deben ser identificados como tales y trasladados a un área específica delimitada, para evitar su uso en cualquier proceso productivo. Deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados, según el procedimiento correspondiente y la decisión documentada.

9.3.7 Los registros de inventario deben llevarse de tal manera que permitan la conciliación y rastreabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas.

9.3.8 Deben realizarse conciliaciones periódicas de los insumos. En caso de existir variaciones fuera de los límites establecidos, se deberán efectuar las investigaciones correspondientes y emitir un reporte.

9.4. Preparación y surtido de insumos y producto en sus diferentes etapas.

9.4.1 Deben existir procedimientos que especifiquen:

9.4.1.1 Que se surtan insumos y productos aprobados.

9.4.1.2 Que el manejo se realice por personal autorizado.

9.4.1.3 Que especifique que son medidos, pesados y/o contados con exactitud, esto debe quedar registrado. Estas operaciones deben ser supervisadas por una segunda persona y documentarse.

9.4.1.4 Las medidas para prevenir la contaminación cruzada.

9.4.1.5 El tipo de indumentaria y equipo de seguridad que debe llevar el personal en función de las características del material de acuerdo a su clasificación de riesgo y del área.

9.4.1.6 Que cada insumo de una orden surtida esté identificado con: nombre, cantidad, fecha de surtido, lote interno, así como nombre y lote del producto en que será utilizado.

9.4.2 Los insumos y productos preparados para la producción y acondicionamiento deben mantenerse en un área destinada para ello, separados por lote de producto en el que serán usados.

9.5. Control de la producción.

9.5.1 Generalidades

9.5.1.1 Cada lote de producto se debe controlar desde el inicio del proceso mediante la orden de producción.

9.5.1.2 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.

9.5.1.3 La recepción de los insumos surtidos la debe realizar personal operativo autorizado quien después de revisarlos, firmará en la orden de producción.

9.5.1.4 La orden de producción debe estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante la producción.

9.5.1.5 Antes de iniciar la producción, se debe autorizar el uso del área previa supervisión y registrar que los equipos y el área están limpios e identificados, de acuerdo con procedimientos.

9.5.1.6 El área de trabajo debe estar libre de producto, materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar.

9.5.1.7 El encargado del proceso debe supervisar que el personal que intervenga en la producción use la indumentaria y los equipos de seguridad necesarios, de acuerdo con el procedimiento de producción.

9.5.1.8 Las operaciones deben realizarse de acuerdo con el procedimiento de producción y registrarse en el mismo al momento de llevarse a cabo.

9.5.1.9 Las tuberías por las que se transfieran componentes o productos, deben ser de un material inerte no contaminante. Así mismo, deben estar identificadas.

9.5.1.10 El procedimiento de producción debe indicar las operaciones que requieren ser supervisadas.

9.5.1.11 El procedimiento de producción debe establecer los parámetros y controles del proceso que sean requeridos para garantizar que el producto permanece dentro de la especificación previamente establecida.

9.5.1.12 La ejecución de los controles de producto en proceso en las áreas de producción no deberán tener efectos negativos al proceso y a la calidad del producto.

9.5.1.13 Los resultados de las pruebas y análisis realizados durante el proceso, deben registrarse o anexarse en el procedimiento de producción.

9.5.1.14 El personal responsable de la producción y de la unidad de calidad, deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación o no conformidad al procedimiento de producción y definir las acciones que procedan según el caso.

9.5.1.15 El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites, en caso de desviación o no conformidad se debe documentar y realizar la investigación correspondiente.

9.5.1.16 Deben existir procedimientos que establezcan la separación e identificación de los productos durante todas las etapas del proceso.

9.5.1.17 Deberán existir tiempos definidos para cada etapa crítica del proceso de producción y cuando el producto no se envase inmediatamente, se deben especificar sus condiciones y periodo máximo de almacenamiento. Todo esto soportado por estudios de validación donde aplique.

9.5.1.18 Las áreas y equipos deben limpiarse y sanitizarse de acuerdo con los procedimientos específicos que aseguren la disminución de microorganismos y otros contaminantes a límites preestablecidos.

9.5.1.19 Los procedimientos de limpieza deben establecerse en base a los estudios de validación.

9.5.1.20 Se deben realizar evaluaciones periódicas para confirmar que los límites de contaminación microbiológica en áreas y superficies, se mantienen dentro de lo establecido.

9.5.2 Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.

9.5.2.1 Los equipos en que se generen polvos, deben estar provistos de sistemas de extracción eficientes, situados e instalados de forma que se evite contaminación cruzada, en cubículos físicamente separados, a menos que todos sean utilizados para fabricar el mismo lote de producto.

9.5.2.2 La disposición de los polvos colectados y la limpieza de los colectores debe realizarse con base a procedimientos que contemplen las disposiciones aplicables.

9.5.2.3 Debe contarse con un control que prevenga contaminación cruzada en las mangas y filtros de los equipos. Para productos en que este control no sea suficiente, se debe emplear un juego de mangas y filtros exclusivos por producto.

9.5.2.4 Se debe contar con un registro del uso e inspección del estado que guardan los tamices, dosificadores, punzones y matrices. La herramienta, dosificadores, punzones y matrices deben ser almacenados en un área designada, y su manejo y control deben llevarse a cabo de acuerdo a procedimientos.

9.5.3. Control de la producción de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles.

9.5.3.1 El área de producción debe contar con suficientes tanques y marmitas de preparación con tapa y cuando se requiera, enchaquetados y con sistemas de agitación.

9.5.3.2 Los tanques, los recipientes, las tuberías y las bombas deben estar diseñadas, construidas, e instaladas de forma que puedan limpiarse y, en su caso, sanitizarse fácilmente, se debe realizar el enjuague final con agua purificada.

9.5.4. Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.

9.5.4.1 La producción de formas farmacéuticas estériles debe realizarse en las áreas controladas, mencionadas en el Apéndice Normativo A, el personal, el producto y los materiales ingresen o salgan cumpliendo deben cumplir con los requisitos establecidos en el procedimiento correspondiente.

9.5.4.2 Las áreas deben estar clasificadas, de acuerdo al Apéndice Normativo A.

9.5.4.3 Las operaciones críticas tales como preparación de materiales, procesos de esterilización, despirogenado o llenado, deben realizarse en áreas controladas y separadas físicamente.

9.5.4.4 Los procesos de llenado aséptico de productos no esterilizados terminalmente, deben ser validados por la técnica de llenado aséptico simulado.

9.5.4.5 El proceso de filtración aséptica de los productos estériles debe incluir la prueba de integridad de el (los) filtro (s) antes y después del proceso, de acuerdo a procedimiento y documentarse.

9.5.4.6 En las áreas controladas clases A, B, y C (Apéndice Normativo A) debe estar presente únicamente el personal necesario y deben de seguir las técnicas asépticas aplicables de acuerdo al procedimiento correspondiente. En la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior.

9.5.4.7 Todo el personal que ingresa a estas áreas debe encontrarse bajo un programa integral de capacitación y adiestramiento continuo, de acuerdo al procedimiento correspondiente, el cual debe incluir al menos conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, reglas de higiene y otros temas específicos aplicables a productos estériles.

9.5.4.8 La ropa utilizada en las áreas controladas clases A, B y C (Apéndice Normativo A) debe contar con características específicas de acuerdo al procedimiento correspondiente, mismo que debe indicar al menos, el tipo de material, generación mínima de partículas, características de confort, técnicas de lavado, preparación y esterilización.

9.5.4.9 El sistema de aire debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros (velocidad, presión diferencial, partículas viables, partículas no viables, humedad relativa, temperatura, perfil de flujo de aire, cambios de aire), de su diseño con base al procedimiento correspondiente.

9.5.4.10 Se debe contar con indicadores y alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire,;para tomar las medidas necesarias, de acuerdo al procedimiento correspondiente.

9.5.4.11 Los equipos, las áreas y los sistemas críticos utilizados deben contar con un programa de mantenimiento preventivo.

9.5.4.11.1 Las herramientas y equipos que ingresan en el área para llevar acabo cualquier tipo de mantenimiento se deben de limpiar y sanitizar las herramientas y equipos, de acuerdo al procedimiento correspondiente.

9.5.4.12 Se debe establecer un programa de monitoreo ambiental de acuerdo al procedimiento correspondiente.

9.5.4.13 Debe existir procedimiento que establezca tiempos límites:

- entre la esterilización y la utilización de los materiales.
- entre la preparación y el llenado del producto.
- entre el llenado y la esterilización del producto (para productos de esterilización terminal).
- de almacenamiento del agua para producción de productos estériles.
- entre el inicio y término del proceso de llenado.
- de permanencia del personal que realiza el llenado aséptico.

9.5.4.14 Las soluciones inyectables deben inspeccionarse al 100% para la detección de partículas u otros defectos de acuerdo al procedimiento correspondiente.

9.5.4.15 Cuando la inspección de partículas se realiza de forma visual, el personal que la realiza debe someterse a controles periódicos de agudeza visual, de acuerdo al procedimiento correspondiente, el cual debe indicar el tiempo máximo que puede realizar esta operación en forma continua.

9.5.4.16 Se debe realizar la prueba de hermeticidad a los productos estériles de acuerdo a la FEUM y documentarse.

9.5.5 Control de la producción de productos biotecnológicos.

9.5.5.1 El personal involucrado en la producción de productos de biológicos debe estar altamente capacitado en este tipo de procesos y tener entrenamiento para manejar cualquier contingencia durante el proceso.

9.5.5.2 El personal de las áreas de producción de biológicos no deberá de circular por cualquier otra área de producción o cualquier área donde se manejen animales de laboratorio o cepas microbiológicas.

9.5.5.3 Se debe contar el mínimo necesario de drenajes en las áreas de producción de productos biológicos y estos deben tener algún mecanismo que impida el refluo de los desechos y un mecanismo que permita la desinfectar de estos, dichos drenajes deben de fácil limpieza.

9.5.5.4 Las áreas de fabricación y el equipo debe estar diseñado de forma tal que permita la descontaminación por fumigación además de ser limpiadas y santizadas cada vez

9.5.5.5 El sistema de ventilación debe ser exclusivo para estas áreas y no debe compartirse con ninguna otra área de fabricación.

9.5.5.5.1 El área donde se utilicen microorganismos potencialmente patógenos la presión del aire puede ser negativa, el aire debe pasar por filtros y no debe de recircularse.

9.5.5.6 Cuando en la producción de biológicos se incluyan microorganismos formadores de esporas, vacunas desactivas, toxoides y extractos bacterianos se deben ocupar instalaciones estrictamente dedicadas a estos productos mismas que deben descontaminarse, limpiarse y sanitizarse después de la desactivación del microorganismo una vez terminado el proceso.

9.5.5.7 Deben existir áreas y equipos dedicados exclusivamente a la fabricación de productos derivados de plasma o sangre humana

9.5.5.8 Tuberías, válvulas y filtros deben ser totalmente aptos para la esterilización por vapor.

9.5.5.9 Las cepas y microorganismos utilizados para la producción de biológicos deben estar contenidos en recipientes que impidan la contaminación y/o fuga de estos, resguardados en un área específica para este fin y solo personal autorizado podrá tener acceso a ellos.

9.5.5.9.1 Todos los contenedores de estos los materiales deben estar claramente identificados con etiquetas que resistan las condiciones de almacenamiento y transporte.

9.5.5.9.2 Durante el uso y transvase de las cepas se debe evitar la contaminación de cruzada, manipulando una cepa a la vez y evitando la generación de aerosoles.

9.5.5.9.3 Todo el material y equipo utilizado durante el transvase debe ser descontaminado limpiado y sanitizado adecuadamente,

9.5.5.10 Todas las materias primas deben ser pesadas y preparadas fuera del área de producción, una vez que los contenedores con estos materiales entren al área estos no podrán salir hasta haber sido descontaminados, en caso de que existieran sobrantes de los materiales estos deberán de desecharse como residuos infecto biológicos.

9.5.5.11 Los bioterios de animales dedicados a las pruebas de los productos biológicos deben de contar con una área aislada de cuarentena, un área para la desinfección de las jaulas y un área para colocar los cuerpos de dichos animales antes de su incineración, todo material ocupado en estas instalaciones debe ser lavado con vapor de preferencia.

9.5.5.11.1 Las condiciones de salud de los animales deben ser monitoreadas y registradas periódicamente.

9.5.5.11.2 El personal que labora en el bioterio debe de contar con vestimenta, vestidos y regaderas de uso exclusivo para ellos.

9.5.5.12 Los recipientes y/o equipos usados durante la fabricación deben estar claramente identificados indicando que proceso y que microorganismo o cepa se encuentra en uso.

9.5.5.13 Se debe verter con los medios de cultivo a los fermentadores teniendo especial cuidado en no derramar este no generar aerosoles y/o salpicaduras durante este proceso.

9.5.5.13.1 Cuando se da el proceso de inactivación se deben identificar claramente los equipos y/o fermentadores que son inactivados de los que todavía permanecen activados para evitar la contaminación cruzada

9.5.5.14 Los procedimientos de purificación deben ser validados estableciendo los tiempos:

9.5.5.14.1 Entre el fin del proceso de producción y/o inactivación y el inicio de la purificación

9.5.5.14.2 Entre la purificación y la esterilización (cuando aplique)

9.5.5.15 La esterilización de los productos biológicos se debe llevar a cabo siguiendo las recomendaciones del punto **9.5.4**

9.5.5.16 El laboratorio de control de calidad para productos biológicos debe estar separado de las instalaciones de producción y debe de ser auto contenido con espacio suficiente para la conservación de muestras.

9.5.5.16.1 Las pruebas de control de calidad deberán demostrar la identidad, calidad y estabilidad del producto final.

9.5.5.17 La fecha de caducidad se deduce de los estudios de estabilidad de acuerdo a la normatividad vigente.

9.6 Control del acondicionamiento.

9.6.1 Consideraciones.

9.6.1.1 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.

9.6.1.1.1 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.

9.6.1.2 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.

9.6.1.3 En cada línea o área sólo podrá acondicionarse un lote y presentación de producto a la vez. 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. Debe autorizarse la línea o área previa inspección y dejando evidencia escrita de la misma.

9.6.1.4 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.

9.6.1.5 Durante todo el proceso de acondicionamiento, los materiales usados se mantendrán identificados bajo las condiciones necesarias para evitar mezclas, contaminación, confusiones y errores.

9.6.1.6 En caso de que no se termine la operación de acondicionamiento debe existir un procedimiento que describa las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de la identidad.

9.6.2 Control de rotulación/codificación.

9.6.2.1 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.

9.6.2.2 Deben existir áreas específicas para la rotulación/codificación de los materiales de acondicionado, que permitan prevenir confusiones, errores y mezclas.

9.6.2.3 El material rotulado/codificado debe mantenerse en áreas con acceso controlado y restringido.

9.6.2.4 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 instrumentarse los controles necesarios y suficientes para evitar confusiones, mezclas y errores.

9.6.2.5 Deben anexarse al expediente del lote muestras de los materiales codificados utilizados en el acondicionamiento.

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

9.6.2.7 En caso de que no se termine la operación de rotulación/codificación deben existir procedimientos que describan las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de la identidad.

9.6.3 La devolución de materiales de acondicionamiento e impresos remanentes debe evitarse, ya que ella representa un riesgo.

9.6.3.1 En caso de que sea justificada la devolución de material remanente, debe hacerse en condiciones controladas, documentadas y aprobadas por la Unidad de Calidad.

9.6.4 El material remanente que se encuentre rotulado/codificado deberá separarse de cualquier otro material y destruirse de acuerdo con un procedimiento. Dicha destrucción debe documentarse.

9.6.4.1 Los registros de devolución y destrucción de material impreso formarán parte del expediente de cada lote acondicionado.

9.6.5 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.

9.6.5.1 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.

9.6.6 El personal encargado de 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.

9.7 Maquilas.

9.7.1 El maquilador está obligado a cumplir con esta Norma Oficial Mexicana.

9.7.2 Debe haber un procedimiento que describa los criterios para evaluar a los maquiladores antes de ser aprobados.

9.7.3 Las responsabilidades y obligaciones entre el maquilador y el titular del registro deben estar claramente establecidas en un documento de acuerdo a la presente Norma.

9.7.4 El titular del registro debe asegurar la transferencia de tecnología al maquilador y estar documentada.

9.7.5 Las etapas a maquilar deben ser validadas en las instalaciones del maquilador de acuerdo a lo establecido en esta Norma Oficial Mexicana.

9.7.6 La calidad del producto será responsabilidad del titular del registro.

9.7.7 El titular del registro debe supervisar la fabricación de su producto y de auditar las operaciones del maquilador conforme a lo descrito en esta Norma Oficial Mexicana.

9.7.8 El maquilador debe entregar el producto maquilado aprobado por el titular del registro, junto con la documentación original de las etapas maquiladas. El maquilador debe conservar una copia de esta documentación por el tiempo especificado en esta Norma Oficial Mexicana.

9.7.9 El titular del registro debe llevar a cabo los análisis necesarios que le permitan aprobar o rechazar el producto que involucró un proceso de maquila.

9.8 Control del laboratorio analítico.

9.8.1 Se debe contar con especificaciones escritas para la evaluación de insumos, producto a granel, producto en proceso y producto terminado.

9.8.2 Se debe contar con procedimientos para el muestreo de insumos, producto a granel, producto en proceso y producto terminado.

9.8.3 Se debe contar con métodos de análisis validados de acuerdo a esta Norma Oficial Mexicana.

9.8.4 Se debe contar con métodos de prueba para el material de envase primario y acondicionamiento.

9.8.5 Se debe contar con un programa de calibración de instrumentos de medición.

9.8.6 Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con la correspondiente norma oficial mexicana vigente.

9.8.7 Deben conservarse muestras de retención representativas de cada lote de producto terminado, así como de los fármacos involucrados en la producción. Estas muestras deben almacenarse bajo las condiciones indicadas en la etiqueta. El tiempo de retención debe ser de cuando menos 1 año después de la fecha de caducidad del medicamento.

9.8.8 El manejo y conservación de muestras de retención por lote debe efectuarse de acuerdo a un procedimiento que considere la cantidad suficiente para realizar dos análisis completos excepto la prueba de esterilidad y pirógenos.

9.8.9 Deben existir procedimientos para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del laboratorio analítico que contemplen los registros correspondientes.

9.8.10 Deben existir procedimientos que describan el manejo y almacenamiento de los reactivos, soluciones, cepas y medios de cultivo empleados en el laboratorio.

9.8.11 Los reactivos deben prepararse de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes. En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

9.8.11.1 La etiqueta de los reactivos debe indicar como mínimo: nombre, fecha de preparación, nombre de quien lo preparó, referencia de su registro, concentración, factor de valoración, caducidad, condiciones de almacenamiento, fecha de revaloración y fecha de recepción (cuando se compren preparados).

9.8.11.2 Debe existir un registro de la preparación de las soluciones reactivo donde se indiquen los reactivos utilizados en la preparación, lote, fecha de caducidad del reactivo y cuando aplique deberá incluir los cálculos del factor de valoración, nombre de quien lo preparo y de quien verifico los cálculos.

9.8.12 Las sustancias de referencia primarias y secundarias deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no se afecte su calidad. Se debe registrar el origen, lote, identificación, cualquier información relativa a su preparación y caracterización, la fecha en que se usa y su vida útil.

9.8.13 Cada vez que se prepare un lote de medio de cultivo debe asegurarse que cumple con los requisitos de esterilidad y promoción de crecimiento de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes.

En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

9.8.13.1 Deben utilizarse controles negativos y positivos como testigos durante el uso de los medios de cultivo.

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

9.9 Manejo de producto fuera de especificaciones o no conforme.

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

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

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

9.9.4 Debe emitirse una orden de reacondicionamiento, retrabajo, recuperación o reproceso específico para el lote en cuestión asociada a las instrucciones que deberán cumplirse para realizar estas actividades. 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.

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

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

9.9.7 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.

9.9.8 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.

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

9.9.10 Los productos rechazados deben ser identificados y segregados hasta su disposición o destino final. Esta debe llevarse a cabo de acuerdo a un procedimiento.

9.9.11 La liberación de un lote reacondicionado, reabajado, recuperado o reprocesado debe seguir los pasos descritos en el numeral 9.10 y contar con la autorización del responsable sanitario.

9.10 Liberación de producto terminado.

9.10.1 La responsabilidad de la liberación de producto terminado es de acuerdo a lo establecido en esta Norma Oficial Mexicana.

9.10.2 Debe existir un procedimiento que describa el proceso de revisión del expediente de lote y liberación de producto terminado.

9.10.2.1 Debe revisarse el procedimiento de producción, el 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.

9.10.3 Además del expediente de lote deben tomarse en consideración como mínimo:

9.10.3.1 El sistema de control de cambios para revisar que no haya cambios abiertos que impacten al lote que va a ser liberado.

9.10.3.2 Los resultados del programa de monitoreo ambiental para revisar que no impactan al lote que va a ser liberado.

9.10.3.3 Que se hayan tomado las muestras de retención correspondientes.

9.10.3.4 Cualquier otro documento u oficio relacionado con la calidad del producto, incluyendo reportes de desviación o no conformidad (véase numeral 9.9.2).

9.10.3.5 Que los documentos correspondientes cumplan con lo indicado en el numeral 7.1.6.

9.10.3.6 Que el rendimiento final este dentro de los límites especificados para el producto.

9.11 Control de la distribución.

9.11.1 Debe establecerse procedimiento para el control de la distribución de los productos, en el que se describa:

9.11.1.1 La forma y condiciones de transporte.

9.11.1.2 Instrucciones de almacenamiento a lo largo de toda la cadena de distribución.

9.11.1.3 Que el cliente cuente con los requisitos sanitarios para la comercialización del producto.

9.11.1.4 Que los productos se deben manejar en condiciones de temperatura y humedad relativa de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.

9.11.2 El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras entradas primeras salidas (PEPS) o primeras caducidades primeras salidas (PCPS).

9.11.3 Debe garantizarse la identificación e integridad de los productos.

9.11.4 Debe mantenerse un registro de distribución de cada lote de producto para facilitar su retiro del mercado en caso necesario, de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.7.3.

10. Equipo de fabricación

10.1 Generalidades.

10.1.1 El equipo usado para la producción, acondicionamiento, almacenamiento de un producto, así como en la Unidad de Calidad, debe estar diseñado y cumplir con las características de calidad necesarias y estar localizado de manera que permita su instalación, operación, limpieza, mantenimiento y calificación.

10.1.1.1 Al diseñar e instalar un equipo deben tomarse en cuenta los aspectos de manejo, operación y limpieza del mismo. Los sistemas de control deben ser los requeridos para una correcta operación, estar en lugares accesibles y acordes con la clase de área en la cual será operado.

10.1.1.2 Cuando se evalúen diferentes alternativas de equipos se debe considerar, si los criterios de aceptación son los requeridos para el proceso, la disponibilidad de controles de proceso y la disponibilidad de partes de repuesto y servicio.

10.2 El equipo debe estar construido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza, montaje y mantenimiento.

10.2.1 Los materiales que se consideren para el diseño y construcción de los equipos y sus accesorios que estén en contacto directo con disolventes, componentes de la fórmula, productos en proceso o producto terminado no deberán ser del tipo reactivo, aditivo, absorbente o adsorbente de tal manera que no se ponga en riesgo la calidad de producto. Los tanques y tolvas deben contar con cubiertas.

10.2.2 Los equipos o recipientes sujetos a presión deben cumplir con la normatividad correspondiente y vigente.

10.2.3 Cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, como lubricantes, refrigerantes u otros, no deben estar en contacto con los componentes de la fórmula, envases primarios del producto o del producto en sí. Estas sustancias deben ser adquiridas bajo una especificación y establecer su manejo.

10.2.3.1 En el caso de sustancias que sí estén en contacto con el producto, deben ser al menos de grado alimenticio.

10.2.4 Los engranajes y partes móviles deben estar protegidos para evitar la contaminación del producto en proceso y por seguridad del personal.

10.2.5 Debe existir un expediente por cada equipo el cual debe contener al menos las especificaciones originales del equipo, el nombre del proveedor, los manuales originales del equipo y la documentación de la instalación del mismo y su calificación inicial.

10.2.6 Cualquier cambio a los equipos que altere su descripción, su estado de calificación o que tenga un impacto su eficiencia debe documentarse a través el sistema de control de cambios.

10.3 Limpieza y mantenimiento.

10.3.1 El equipo y los utensilios deben limpiarse y mantenerse de acuerdo con un procedimiento y programa establecidos, que deben contener como mínimo:

10.3.1.1 Una descripción de los métodos de limpieza, equipos y materiales utilizados.

10.3.1.2 El método de desmontaje y montaje del equipo.

10.3.1.3 Nivel de limpieza requerido.

10.3.1.4 Lista de revisión de los puntos críticos.

10.3.1.5 Formato de reporte.

10.3.2 El equipo debe permanecer limpio, protegido e identificado cuando no se esté utilizando.

10.3.3 Se debe revisar la limpieza del equipo y su vigencia antes de ser utilizado.

10.3.4 El equipo debe estar calificado para el proceso y producto que se va a fabricar.

10.3.5 Se debe contar con procedimientos para la operación de equipos.

10.3.6 Se debe contar como mínimo con procedimientos de mantenimiento de los equipos críticos.

10.4 Todo equipo utilizado en la producción, acondicionamiento o manejo de los productos debe encontrarse localizado e instalado de tal manera que:

10.4.1 No obstaculice los movimientos del personal y facilite el flujo de los materiales.

10.4.2 Se asegure el orden durante los procesos y se controle el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso.

10.4.3 Permita su limpieza y la del área donde se encuentra, y no interfiera con otras operaciones del proceso.

10.4.4 Esté físicamente separado y, cuando sea necesario, aislado de cualquier otro equipo para evitar el congestionamiento de las áreas de producción, así como la posibilidad de contaminación cruzada.

10.5 Equipo automático, mecánico y electrónico.

10.5.1 El equipo o instrumento utilizado en el monitoreo y control de los parámetros críticos del proceso deben ser calibrados e inspeccionados, de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar su funcionamiento. Las operaciones de calibración e inspección deben documentarse:

10.5.1.1 Debe quedar establecida la frecuencia de calibración, método de calibración, límites aprobados para exactitud y precisión así como la identificación del equipo o instrumento, estos puntos deben estar descritos en un procedimiento.

10.5.1.2 El control de las etiquetas de calibración debe establecerse en un procedimiento y éstas deben ser resguardadas.

10.5.1.3 Los registros de calibración deben ser resguardados y controlados.

10.5.1.4 En el caso de que la calibración de equipos o instrumentos se realice por un tercero, éste deberá cumplir con lo establecido en la normatividad correspondiente.

10.5.2 Los sistemas computarizados instalados en los equipos para el control del proceso de fabricación deben estar validados.

10.5.3 Con el fin de asegurar la exactitud de los datos manejados por estos sistemas, se debe implementar un sistema de protección de los mismos para evitar modificaciones a las fórmulas o registros efectuadas por personal no autorizado.

10.5.4 Se debe mantener un respaldo en copias fieles, cintas o microfilms, de toda la información archivada en las computadoras o los sistemas relacionados, para asegurar que la información emitida por estos sistemas es exacta, completa y que no existen modificaciones inadvertidas.

10.5.5 Filtros.

10.5.5.1 Los filtros empleados en la producción o el envasado primario de productos deben ser de materiales que no liberen fibras u otros cuerpos extraños. No se permite el uso de filtros de asbesto.

10.5.5.2 Si es necesario el uso de prefiltros que liberen fibras, posteriormente se debe filtrar la solución a través de un filtro que las retenga.

10.5.5.3 Los filtros deben ser compatibles con el producto a filtrar.

10.5.5.4 Los programas para el mantenimiento y uso de los filtros de fabricación deben estar documentados.

11. Validación

11.1 Generalidades

Los fabricantes de medicamentos deben determinar las actividades de validación que son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares con un enfoque de análisis de riesgos.

11.1.1 Los proveedores, las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computacionales que impacten en la calidad del producto, deben estar calificados y los métodos analíticos, de limpieza y de producción y acondicionamiento, deben validarse al inicio de la operación y terminados antes de la liberación de un producto.

11.1.2 La transferencia tecnológica de la metodología analítica y de producción es un prerrequisito de la validación y debe estar debidamente documentada.

11.2 Planeación para la validación.

11.2.1 Las actividades de validación deben estar integradas en un PMV.

11.2.2 El PMV debe contener los datos de por lo menos lo siguiente:

11.2.2.1 Política de validación.

11.2.2.2 Estructura organizacional para las actividades de validación.

11.2.2.3 Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar.

11.2.2.4 Formato a usarse para protocolos y reportes.

11.2.2.5 Planeación y programación.

11.2.2.6 Controles de cambios que afecten el estado de validación y/o calificación de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos

11.2.2.7 Referencia a documentos existentes.

11.2.3 El PMV debe incluir:

11.2.3.1 Métodos analíticos.

11.2.3.2 Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.

11.2.3.3 Sistemas críticos.

11.2.3.4 Calificación de equipo de producción y acondicionamiento.

11.2.3.5 Procesos o métodos de limpieza.

11.2.3.6 Procesos de producción (incluyendo otros procesos como por ejemplo la esterilización en el caso de productos estériles).

11.2.3.7 Procesos de empaque primario y acondicionado.

11.2.4 El PMV debe indicar:

11.2.4.1 Vigencia.

11.2.4.2 Alcance.

11.2.4.3 Objetivos.

11.2.4.4 Mantenimiento del estado validado.

11.2.5 Cuando se requiera debido a la magnitud del proyecto, puede ser necesaria la creación de planes maestros de validación separados.

11.3 Documentación.

11.3.1 Debe establecerse un protocolo escrito que especifique cómo se llevará a cabo la validación. El protocolo debe especificar las operaciones críticas, su programa de seguimiento de actividades y los criterios de aceptación. Antes de su ejecución, el protocolo debe ser revisado por el responsable del proceso o sistema y aprobado finalmente por el responsable de la Unidad de Calidad.

11.3.2 Debe prepararse un reporte que haga referencia cruzada al protocolo de validación, que reúna los resultados obtenidos, comentando acerca de cualquier desviación o no conformidad observada y mencionando las conclusiones necesarias, incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias. Los reportes de validación deben ser al menos aprobados por el responsable del proceso o sistema y por el responsable de la Unidad de Calidad.

11.3.3 Cualquier cambio a los protocolos debe documentarse con la justificación apropiada. Los cambios deben ser revisados por el responsable del proceso o sistema y aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad.

11.3.4 Los cambios derivados de un proceso de validación deberán ser aprobados a través del sistema de control de cambios antes de su implementación y deberán incluir la modificación de toda la documentación afectada.

11.4 Calificación.

11.4.1 La primera etapa del proceso de validación de las nuevas instalaciones, sistemas o equipo debe ser la calificación del diseño (CD).

11.4.2 El cumplimiento del diseño con lo descrito en esta Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.

11.4.3 La calificación de la instalación (CI) debe realizarse en instalaciones, sistemas y equipos nuevos o modificados.

11.4.4 La CI debe incluir, pero no se limita, a lo siguiente:

11.4.4.1 Construcción o modificación de áreas.

11.4.4.2 Instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra los planos y especificaciones vigentes de ingeniería.

11.4.4.3 Recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, trabajo y de los requerimientos de mantenimiento del proveedor.

11.4.4.4 Requerimientos de calibración.

11.4.4.5 Confirmar que los materiales de construcción cumplen con las especificaciones de diseño.

11.4.6 La calificación operacional (CO) debe seguir a la calificación de la instalación.

11.4.7 La CO debe incluir, pero no se limita, a lo siguiente:

11.4.7.1 Pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que se cumple con las especificaciones de diseño.

11.4.7.2 Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del "peor caso".

11.4.8 La terminación de una calificación operacional satisfactoria debe permitir la ratificación o modificación de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación y calificación del personal y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una "liberación" formal de las instalaciones, sistemas y equipo.

11.4.9 La calificación de la ejecución o desempeño (CE) debe seguir a la terminación satisfactoria de la calificación de la instalación y la calificación operacional. Cuando se justifique podrá realizarse simultáneamente con la CO.

11.4.10 La CE debe incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo, sistema e instalación se desempeñan de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos.

11.4.11 La CE debe incluir, pero no se limita, a lo siguiente:

11.4.11.1 Pruebas, materiales usados en la producción y acondicionado, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso, las instalaciones, sistemas o equipos.

11.4.11.2 Pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del "peor caso".

11.4.12 Para la calificación de las instalaciones, equipos y servicios en uso debe existir evidencia documentada de que se cumplen los parámetros y límites de operación de las variables críticas del equipo operativo. Adicionalmente, deben documentarse los procedimientos de calibración, limpieza, mantenimiento preventivo, de operación y los procedimientos y registros de capacitación del personal.

11.5 Validación de métodos analíticos.

11.5.1 Los métodos analíticos que no sean farmacopeicos deben ser validados de acuerdo a un protocolo aprobado y que sean utilizados para:

11.5.1.1 Evaluación de fármacos y aditivos.

11.5.1.2 Evaluación de producto a granel, en proceso y terminado.

11.5.1.3 Validaciones de proceso.

11.5.1.4 Estudios de estabilidad.

11.5.2 En el caso de métodos farmacopeicos para producto procesado o producto terminado deberán realizarse pruebas que demuestren la aplicabilidad del método a su producto e instalaciones.

11.5.2.1 La demostración de la aplicabilidad del método deberá de incluir al menos:

11.5.2.1.1 Demostración de la especificidad del método con respecto al producto.

11.5.2.1.2 La linealidad del método

11.5.2.1.3 La reproducibilidad

11.5.3 Cualquier cambio en un método analítico validado debe ser sometido al proceso de control de cambios.

11.6 Validación de sistemas computacionales.

11.6.1 Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionados con:

11.6.1.1 Transferencias de insumos y producto.

11.6.1.2 Disposición de insumos y producto.

11.6.1.3 Control de procesos y análisis.

11.6.1.4 Control de sistemas críticos.

11.6.2 Cuando un sistema o aplicación computarizada genere registros electrónicos y/o emplee firmas electrónicas, los requerimientos descritos en el numeral 11.6.4 deben ser considerados en la validación.

11.6.3 No aplica a los registros en papel que son o han sido transmitidos por medios electrónicos, siempre y cuando no sirvan para tomar decisiones o se usen para realizar actividades reguladas basadas en estos documentos.

11.6.4 Registros y firmas electrónicas.

11.6.4.1 Son considerados registros electrónicos:

11.6.4.1.1 Los documentos y registros requeridos en el contenido de esta y otras normas aplicables que son creados, modificados, mantenidos, archivados, recuperados y/o transmitidos a través de sistemas electrónicos.

11.6.4.2 Cuando se utilicen sistemas electrónicos para la creación, modificación, mantenimiento, archivo, recuperación y/o transmisión de registros electrónicos deberán establecerse procedimientos y controles diseñados para asegurar la autenticidad, integridad y cuando aplique confidencialidad de los registros electrónicos, y para asegurar que las firmas electrónicas no puedan ser declaradas como no genuinas. Los procedimientos y controles deben incluir lo siguiente:

11.6.4.2.1 La validación de los sistemas para asegurar la exactitud, confiabilidad, funcionalidad, consistencia y la habilidad para distinguir entre registros inválidos o alterados.

11.6.4.2.2 La habilidad de los sistemas o aplicaciones computacionales para generar copias de los registros exactas y completas, legibles tanto en su versión manual como electrónica, que permitan su inspección, revisión y copia.

11.6.4.2.3 La protección de los registros, que permita su recuperación en forma rápida y exacta durante todo el periodo de conservación de éstos.

11.6.4.2.4 El permitir el acceso al sistema únicamente a personas autorizadas.

11.6.4.2.5 El uso de procesos de auditoría de rastreo seguros, generados por computadora, para registrar en forma independiente el acceso al sistema de los empleados, así como las acciones que creen, modifiquen o borren registros electrónicos.

11.6.4.2.6 Cotejos operacionales del sistema para obligar que los pasos y eventos ocurran en la secuencia establecida.

11.6.4.2.7 Los cotejos para asegurar que solamente personas autorizadas puedan utilizar el sistema, firmar electrónicamente un registro, acceder la operación del dispositivo de entrada y salida del sistema computarizado, modificar un registro o realizar la operación manual.

11.6.4.2.8 La determinación de que las personas que desarrollan, mantienen o utilizan sistemas de firmas/registros electrónicos tienen la capacidad, adiestramiento y experiencia para llevar a cabo sus tareas asignadas.

11.6.4.3 Para el caso de firmas electrónicas:

11.6.4.3.1 Deben contener la información asociada con la firma que claramente indiquen el nombre en letra de molde de la persona que firma, la fecha y hora de cuando fue ejecutada la firma y el propósito asociado con la misma.

11.6.4.3.2 Estas deben ser únicas para cada persona y cuando se dé el caso de un cambio, ésta no debe repetirse o reasignarse a otra persona.

11.6.4.3.3 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 en manuscrito, para lo cual es necesaria una certificación en una forma u hoja de papel y firmada con una firma en manuscrito.

11.6.4.3.4 Las firmas electrónicas que no estén basadas en biométricas deberán:

11.6.4.3.4.1 Emplear al menos dos elementos distintos tales como un código de identificación y una contraseña.

11.6.4.3.4.2 El ingreso de una persona a un sistema de acceso controlado deberá realizarse con todos los elementos de la firma electrónica indicados en el numeral anterior; los accesos subsecuentes durante la misma sesión podrá realizarlos con uno de los elementos.

11.6.4.3.5 Las personas que utilizan firmas electrónicas basadas en el uso de códigos de identificación en combinación con contraseñas, emplearán controles para asegurar su seguridad e integridad que incluyan:

11.6.4.3.5.1 El mantenimiento de cada combinación de código de identificación y contraseña de manera tal que ninguna otra persona tenga la misma combinación.

11.6.4.3.5.2 El aseguramiento de que la emisión de los códigos de identificación y contraseñas sea revisada, renovada o revisada periódicamente.

11.6.4.3.5.3 Contar con procedimientos aprobados para el caso de contingencias tales como fichas, tarjetas y otros dispositivos perdidos, hurtados o desaparecidos que lleven o generen información de códigos de identificación o contraseñas para emitir reemplazos temporales o permanentes utilizando controles adecuados y rigurosos.

11.6.4.3.5.4 Mecanismos de protección de las transacciones para evitar el uso no autorizado de contraseñas y/o códigos de identificación, y para detectar e informar de manera inmediata y urgente a la Unidad del sistema de seguridad y, cuando sea apropiado, a la gerencia del establecimiento de cualquier intento de su uso no autorizado.

11.6.4.3.5.5 Pruebas iniciales y periódicas a los dispositivos tales como fichas o tarjetas que llevan o generan información de códigos de identificación o contraseñas para asegurar que funcionan apropiadamente y que no han sido alteradas.

11.6.4.3.5.6 Las firmas electrónicas y las firmas en manuscrito ejecutadas en registros electrónicos, serán vinculadas de tal manera que se asegure que éstas no puedan ser eliminadas, copiadas o de otro modo transferidas para falsificar un registro electrónico por medios ordinarios.

11.7 Validación de sistemas críticos.

11.7.1 Deben validarse:

11.7.1.1 Agua.

11.7.1.2 Aire (comprimido y ambiental).

11.7.1.3 Vapor limpio.

11.8 Validación de la limpieza.

11.8.1 La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de un procedimiento o método de limpieza.

11.8.2 La validación debe reflejar los patrones actuales de uso del equipo. Si varios productos son procesados en el mismo, y éste es limpiado usando el mismo proceso, 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 en base a una combinación de la concentración, toxicidad y estabilidad. Los límites establecidos o criterios de aceptación deben ser alcanzables y poder ser inspeccionados.

11.8.3 Deben utilizarse métodos analíticos validados cuyo límite de detección y cuantificación sea lo suficientemente sensible para detectar y cuantificar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante.

11.8.4 Los procesos de limpieza de los equipos que están en contacto con el producto requieren ser validados. Así como los procesos de limpieza de las áreas en donde el producto esté expuesto.

11.8.5 El método de limpieza debe incluir los intervalos entre el uso y la limpieza así como limpieza y reuso.

11.8.6 Deben realizarse tres corridas consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado.

11.9 Validación de procesos.

11.9.1 La validación del proceso debe completarse antes de la distribución y venta del producto. Los estudios de validación de procesos determinan las pruebas de control de producto y cuáles de éstas forman parte de la especificación del producto terminado.

11.9.2 En circunstancias excepcionales, puede ser necesario realizar la validación concurrente. La justificación para este enfoque debe quedar documentada. Los lotes fabricados bajo este enfoque, podrán ser liberados individualmente si cumplen sus especificaciones.

11.9.3 Se requiere un mínimo de 3 corridas o lotes consecutivos con resultados satisfactorios para considerar validado el proceso.

11.9.4 Los parámetros críticos deben ser controlados y monitoreados durante los estudios de validación.

11.9.5 El personal que participe en las actividades de validación debe estar capacitado y calificado.

11.10 Mantenimiento del estado validado.

11.10.1 Para mantener el estado validado, se hará la evaluación del cumplimiento de los siguientes sistemas y programas:

11.10.1.1 Sistema de control de cambios.

11.10.1.2 Sistema de calibración.

11.10.1.3 Programa de mantenimiento.

11.10.1.4 Sistema de calificación de personal.

11.10.1.5 Sistema de auditorías técnicas.

11.10.1.6 Sistema de desviaciones o no conformidades.

11.10.1.7 Sistema de evaluación de proveedores.

11.10.1.8 Sistema de reporte anual de producto.

11.10.2 Cuando haya cambios que impacten a la calidad del producto, debe llevarse a cabo una nueva calificación o validación.

11.10.3 Cuando se detecten tendencias de resultados de cualquiera de los sistemas antes mencionados que puedan afectar la calidad del producto, se deberá evaluar y determinar la necesidad de una nueva calificación o validación.

11.10.4 Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los reportes correspondientes. Cuando no se presenten cambios a los sistemas descritos en el numeral 11.10.1 o tendencias adversas de acuerdo a lo descrito en el numeral 11.10.3 la calificación o validación debe confirmarse con al menos 1 corrida en condiciones iguales a los de la calificación o validación original, en un periodo que no exceda los cuatro años respecto a los estudios originales.

12. Control de cambios

12.1 Debe existir un sistema de control de cambios para la evaluación y documentación de los cambios que puedan impactar la calidad del producto. Los cambios no planeados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

12.2 Debe integrarse un Comité Técnico por representantes de las áreas involucradas por cada cambio que evalúe y apruebe el cambio propuesto.

12.3 Debe existir un procedimiento que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: insumos, especificaciones, procedimientos, protocolos de validación, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas de cómputo.

12.4 Los cambios deben ser aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad, asegurando su seguimiento y cierre.

12.5 Los cambios no podrán ser cerrados hasta que toda la documentación afectada haya sido actualizada con el cambio aprobado.

12.6 Todo cambio en especificaciones, metodologías analíticas y procesos de fabricación deberá ser notificado a las autoridades correspondientes en tiempo y forma.

12.7 Cuando se trate en de un cambio en el proceso de fabricación u otro cambio cuyo impacto pueda, comprometer la calidad del producto. Se deberá detener la distribución de dicho producto hasta contar por lo menos con los resultados de estudios de estabilidad aceleradas, que garanticen la calidad del producto.

12.8 Cuando se trate de un cambio a equipos y/o instalaciones es necesario que sea evaluado por un comité mixto que integre áreas tales como validaciones, producción a demás de ingeniería.

12.8.1 Cuando los cambios en equipos y/o instalaciones aumenten o disminuyan la funcionalidad de los mismos se debe de capacitar al personal involucrado.

13. Desviaciones o no conformidades

13.1 Debe existir un sistema que asegure que todas las desviaciones o no conformidades a: especificaciones, procedimientos y métodos de análisis sean investigadas, evaluadas y documentadas. Los resultados analíticos fuera de especificaciones confirmados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

13.2 Debe integrarse un Comité Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas en la desviación o no conformidad que evalúe y determine la decisión final de la desviación o no conformidad.

13.3 Debe existir un procedimiento que incluya al menos la documentación, investigación, evaluación y decisión final de la desviación o no conformidad.

13.4 Debe establecerse un plan de seguimiento documentado para todas las acciones resultantes de una desviación o no conformidad y evaluar la efectividad de dichas acciones.

13.5 La investigación debe extenderse a otros lotes del mismo producto y a otros productos que puedan estar asociados con la desviación o no conformidad. Debe emitirse un reporte escrito de la investigación incluyendo la conclusión y seguimiento.

13.6 Los reportes de desviaciones o no conformidades deben ser aprobados por los responsables del área de fabricación y de la Unidad de Calidad antes de decidir el destino final del producto involucrado.

14. Devoluciones y quejas

14.1 No está permitido la recuperación, retrabajo o reproceso de productos devueltos.

14.2 Debe existir un procedimiento para el control de los productos devueltos, que indique:

14.2.1 Que deben ponerse en retención temporal /cuarentena y ser evaluados por la Unidad de Calidad para determinar si deben liberarse, reacondicionarse o destruirse.

14.2.2El registro de recepción, evaluación y destino. El reporte debe contener lo descrito en el numeral 7.7.6.

14.3 Debe existir un procedimiento para el manejo de quejas indicando:

14.3.1 La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.

14.3.2 La necesidad de identificar la causa de la queja.

14.3.3 Definición de las acciones correctivas y preventivas a realizar respecto al problema.

14.3.4 Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo, de acuerdo con la normatividad en fármaco vigilancia vigente.

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

14.3.6 Los registros de los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas deben contener lo especificado en el numeral 7.7.5.

15. Retiro de producto del mercado

15.1 Debe existir un sistema para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva en el caso de alertas sanitarias y para productos que se sabe o se sospeche que están fuera de especificaciones.

15.2 Debe existir un procedimiento que describa:

15.2.1 El responsable de la ejecución y coordinación del retiro.

15.2.2 Las actividades de retiro de producto del mercado, que permita que sean iniciadas rápidamente a todos los niveles.

15.2.3 Las instrucciones de almacenaje del producto retirado.

15.2.4 Autoridades que deben de ser notificadas de acuerdo a la distribución del producto.

15.2.5 La revisión de los registros de distribución de producto para venta, muestras médicas o para estudios clínicos que permitan un retiro efectivo del producto.

15.2.6 La evaluación continúa del proceso de retiro.

15.2.7 El reporte final incluyendo una conciliación entre la cantidad distribuida y la cantidad recuperada, las acciones que deberán tomarse para evitar recurrencia y destrucción del producto.

15.3 La efectividad del proceso de retiro del producto del mercado debe ser evaluada mediante simulacros.

16. Auditorías técnicas

16.1. Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas, externas e internacionales.

16.1.1 Las auditorías internas e internacionales deben cubrir los puntos de esta Norma Oficial Mexicana.

16.1.2 Las auditorías externas aplican a proveedores, prestadores de servicios y maquiladores que impacten al proceso de fabricación y la calidad del producto y deben cumplir con la normatividad correspondiente

16.2 Debe existir un procedimiento que describa el sistema de auditorías técnicas, conteniendo:

16.2.1 La emisión de un programa.

16.2.2 Selección, adiestramiento y calificación de auditores.

16.2.3 Evidencia documentada de las auditorías.

16.2.4 Seguimiento y efectividad de las acciones correctivas tomadas.

17. Destrucción y destino final de residuos

17.1 Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones legales en materia ecológica y sanitaria para el tratamiento y /o destino final de residuos.

17.2 Se debe dar aviso a las autoridades competentes del destino final de los mismos.

17.3 Se debe de contar con la evidencia de la disposición y destino final de los residuos, aun cuando se lleve a cabo por un tercero.

17.4 Todos los residuos de la fabricación de productos biotecnológicos deben ser considerados como residuos biológicos infecciosos y se deberá disponer de ellos de acuerdo a la normatividad vigente.

17.5 La disposición de los residuos que contengan sustancias controladas deberá llevarse a cabo de acuerdo a la normatividad vigente.

17.6 Se debe contar con un área específica para el almacenamiento de los residuos antes de su tratamiento y/o disposición final.

17.6.1 Se debe contar con contenedores específicos para el almacenamiento de residuos peligrosos que cumplan con la normatividad vigente.

17.6.2 Se debe contar con contenedores especialmente diseñados para el almacenamiento de los residuos de sustancias tóxicas y/o inflamables que cumplan con la normatividad vigente.

18. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta Norma Oficial Mexicana es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

18.1 ISO 9000:2000 Quality management systems-Fundamentals and vocabulary.

18.2 ISO 9001:2000 Quality management systems-Requirements.

18.3 ISO 9004:2000 Quality management systems-Guidelines for performance improvements.

18.4 ISO 19011:2002 Guidelines for quality and for environmental management systems auditing.

18.5 ISO 14644: Cleanrooms and controlled environments, Partes 1 y 2. 2003.

18.6 ISO/TC 209 & FS 209 APENDIX 1.

18.7 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-seventh Report, WHO Technical Report Series 908, Geneva, 2003.

19. Bibliografía

19.1 MEXICO. SECRETARIA DE SALUD. Ley General de Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 7 de febrero de 1984 y sus reformas y adiciones hasta el 5 de Enero 2009

19.2 MEXICO. SECRETARIA DEL MEDIO AMBIENTE Y RECURSOS NATURALES. Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente.- México: Diario Oficial de la Federación, 28 de enero de 1988 y sus reformas hasta el 16 de Mayo del 2008

19.3 MEXICO. SECRETARIA DE ECONOMIA. Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: Diario Oficial de la Federación, 1 de julio de 1992 y su reforma y adiciones hasta el 19 de mayo de 1997.

19.4 MEXICO. SECRETARIA DE SALUD. Reglamento de Insumos para la Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 4 de febrero de 1988 y sus reformas hasta el 2.de Enero 2008

19.5 MEXICO. SECRETARIA DE ECONOMIA. Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: Diario Oficial de la Federación, 14 de enero de 1999.

19.6 MEXICO. SECRETARIA DE SALUD. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8a. Ed. México: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2004.

19.7 Instituto Mexicano de Normalización y Certificación, A.C. Sistemas de gestión de la calidad-Fundamentos y vocabulario. NMX-CC-9000-IMNC-2000. México: IMNC, 2001.

19.8 Instituto Mexicano de Normalización y Certificación, A.C. Sistemas de gestión de la calidad-Requisitos. NMX-CC-9001-IMNC-2000. México: IMNC, 2001.

19.9 AMERICAN NATIONAL STANDARDS INSTITUTE. Generic guidelines for auditing of quality systems ANSI/ASQC Q1-1986. Milwaukee: ASQC Quality Press, 1986.

19.10 U.S. Foods and Drug Administration. "Title 21, parts 11, 58, 210, 211 and 820" Code of Federal Regulations, Washington: Government Printing Office, Abril 2008

19.11 U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry Guidance for industry: Sterile drug products produced by aseptic processing-Current Good Manufacturing Practice. Washington: CFR, September 2004.

19.12 U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry Guidance for industry: Part 11 Electronic Records, Electronic Signatures-Scope and Application, Pharmaceutical CGMPs Agosto 2003

19.13 European Commission- Enterprise and Industry. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume IV. Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice. Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. Brussels, October 2005.

19.14 European Commission- Enterprise and Industry. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume IV. Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice. Annex 1 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Brussels, May 2003.

19.15 European Commission- Enterprise and Industry. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume IV. Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice. Final Version of the Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice: Qualification and validation. Brussels, July 2001.

19.16 Miner, D.J., Wright, G.E., Agalloco, J, et al, "Points to Consider for Aseptic Processing", PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol. 57, No. 2, supplement, 2003

19.17 Evaluación y validación de sistemas críticos en áreas asépticas. México, Asociación Farmacéutica Politécnica, A.C. 1992.

19.18 WHO, Quality assurance of pharmaceuticals A compendium of guidelines and related materials *Volume 2, 2nd updated edition* Good manufacturing practices and inspection. 2007

19.19 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-third Report, WHO Technical Report Series 834, Geneva, 1993

20. Observancia

La vigilancia del cumplimiento de la presente Norma Oficial Mexicana corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias.

21. Vigencia

22. Apéndice Normativo A. Areas de fabricación farmacéutica

Clase	Ejemplos de procesos	Partículas no viables/m ³		Frecuencia de monitoreo ⁵	Partículas viables		Velocidad y cambios de aire	Retención de partículas >0,5 µm	Presión diferencial, flujo de aire, temperatura y humedad	Vestimenta
		Condiciones Estáticas/Dinámicas ¹			(UFC)	Frecuencia de monitoreo ⁵				
		(0,5 – 5 µm)	> 5 µm							
A	Preparación y llenados asépticos Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal ³ Pruebas de esterilidad Muestreo, pesado y surtido de componentes estériles Llenado de productos biológicos	3 520 / 3 520	29	Por turno de producción	1/m ³ y 1/placa# y 1/huella##	Diaria/ Turno de producción	Flujo vertical laminar 0,3 m/s* Flujo horizontal laminar 0,45 m/s + 20%	Filtros terminales 99,997% eficiencia	15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubrebocas, cubrezapatos, guantes y googles.
B	Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal Corredores asépticos Esclusas a cuartos de llenado Cuartos vestidores para áreas clase A	3 5200/ 3 520 000	0/2 930	c/ 6 MESES	10/m ³ y 5/placa# 5/huella##	Diaria/Turno	n.a./ 20/h	Filtros terminales 99,997% eficiencia	15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que en áreas A.
C	Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de cierre-contenedor ⁴ Entorno de clase A para productos que llevan esterilización terminal	352 000/ 3 520 000	2 930/29300]	c/ 6 MESES	100/m ³ y 50/placa#	Semanalmente	n.a./ 20/h	Filtros terminales 99,997% eficiencia	10 Pa 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto.
D	Almacenamiento de accesorios después del lavado pasillos a clase C Cuartos de acceso a las áreas de aisladores Cuartos incubadores	3 520 000/ 2	20 000/2	c/ 6 MESES	200/m ³ o 100/placa#	Mensualmente	n.a. / 10/h	95%	5	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto.
E	Preparación de formas farmacéuticas No estériles.	Deben ser definidos por cada establecimiento con base en los resultados de su programa de			200/m ³ o 100/placa#	Mensualmente	n.a. / 10/h	95% eficiencia	Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes, con T y HR	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto, cubrebocas y

Clase	Ejemplos de procesos	Partículas no viables/m ³		Partículas viables		Velocidad y cambios de aire	Retención de partículas >0,5 µm	Presión diferencial, flujo de aire, temperatura y humedad	Vestimenta	
		Condiciones Estáticas/Dinámicas ¹		Frecuencia de monitoreo ⁵	(UFC)					Frecuencia de monitoreo ⁵
		(0,5 – 5 µm)	> 5 µm							
	Envasado primario de formas orales Muestreo, pesado y surtido de componentes no estériles Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) no estériles	monitoreo ambiental ²						controladas de acuerdo a las características específicas del proceso y producto, las cuales no deben de exceder de 25 C y 65% de HR	guantes.	
F	Empaque secundario Áreas técnicas dentro de Producción	n.a.		n.a.	n.a.	n.a. / 10/h	85% eficiencia	Presión negativa donde se generan partículas con respecto a los cuartos adyacentes	Uniforme de planta limpio, cabello cubierto.	
G	Almacén Laboratorio de control de calidad	n.a.		n.a.	n.a.	n.a. / 6/h sólo para los laboratorios de control de calidad	n.a.	n.a. Presión negativa respecto a las áreas de producción y empaque primario y Presión positiva respecto al medio ambiente externo	Ropa de seguridad.	

NOTAS:

1. El conteo de partículas puede ser realizado durante la operación, sin embargo, es recomendable realizarlo en condiciones estáticas de acuerdo a la clasificación establecida en ISO 14644. ISO 14644-1.
 2. El requisito y límite dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.
 3. Podrá ser realizado al menos en clase C siempre y cuando se soporten con estudios de validación.
 4. Podrá ser realizado al menos en clase D siempre y cuando se soporten con estudios de validación.
 5. Esta frecuencia aplica para condiciones de producción en las áreas. De lo contrario referirse al numeral 9.5.4.14.
- * O mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera.
- # Placa de sedimentación, con exposición no mayor de 30 minutos por placa por el tiempo que dure la operación.
- ## Huella de 5 dedos a placa de contacto.
- n.a. No aplica.