

**OF: 09/09/2015**

**PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos.**

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o., fracciones XXII y XXIV, 17 Bis, fracción III, 17 Bis 2, 194, último párrafo, 194 Bis, 195, primer párrafo, 197, 201, 205, 210, 212, 221, 222, 225, 226, 227 y 231, de la Ley General de Salud; 3o., fracción XI, 38, fracción II, 40, fracciones I y XIII, 41, 43, 47, fracción I y 51, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 28 y 33, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 8, 9, 10, 11, 15, fracción V, 18, 100, 109, 110 y 112, del Reglamento de Insumos para la Salud; 2, apartado C, fracción X, 36 y 37 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 3, fracciones I, letra b y I, y II, 10, fracciones IV y VIII del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios; he tenido a bien ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación, del

**PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-164-SSA1-2015, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE FÁRMACOS**

El presente proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los 60 días naturales siguientes al de la fecha de su publicación en el Diario Oficial de la Federación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, ubicado en Oklahoma número 14, planta baja, colonia Nápoles, código postal 03810, México, Distrito Federal, teléfono 50805200, extensión 1333, correo electrónico rfs@cofepris.gob.mx.

Durante el plazo mencionado, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del proyecto y su manifestación de impacto regulatorio (MIR), estarán a disposición del público para su consulta en el domicilio del Comité.

**ÍNDICE**

Introducción.

Objetivo y campo de aplicación.

Referencias.

Definiciones.

Símbolos y abreviaturas.

Sistema de Gestión de Calidad

Gestión de Riesgos de Calidad

Personal.

Instalaciones y equipos.

Calificación y validación.

Sistemas de producción.

Laboratorio de Control de Calidad.

Retiro de Producto del Mercado

Actividades Subcontratadas

Destrucción y destino Final de residuos

Distribuidores

Fabricación de fármacos para uso en estudios clínicos.

Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

Bibliografía.

Observancia.

Vigencia.

Apéndice normativo A. Clasificación de áreas de fabricación.

Apéndice normativo B. Revisión Anual del Producto.

## PREFACIO

En la elaboración de la presente Norma participaron las siguientes Unidades Administrativas e Instituciones:

SECRETARÍA DE SALUD.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud.

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Facultad de Química.

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACIÓN.

Sección 89.

Sector médico.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS, A.C.

ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA, A.C.

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

PRODUCCIÓN QUÍMICO FARMACÉUTICA, A.C.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS, A.C.

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

ASOCIACIÓN NACIONAL DE FABRICANTES DE MEDICAMENTOS, A.C.

### 0. Introducción

La salud es un eje fundamental para el bienestar y desarrollo, en este contexto los fármacos son uno de los elementos más importantes en la fabricación de medicamentos, los cuales son esenciales para el cuidado de la salud. La fabricación de fármacos incluye las operaciones que se realizan desde la recepción de los insumos, la producción, empaque, etiquetado, control de calidad, liberación, almacenamiento y distribución y el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación es indispensable para asegurar la calidad y pureza de los fármacos.

### 1. Objetivo y campo de aplicación

#### 1.1 Objetivo.

Esta Norma establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de fabricación de los fármacos o principios activos comercializados en el país o para fármacos en desarrollo para uso en investigación clínica.

#### 1.2 Campo de aplicación.

Esta Norma es de observancia obligatoria, para todos los establecimientos dedicados a la fabricación de fármacos o principios activos comercializados en el país o fármacos en desarrollo para uso en investigación clínica y almacenes de distribución de fármacos o principios activos.

## 2. Referencias

Para la correcta aplicación de esta Norma, se sugiere consultar las siguientes normas oficiales mexicanas vigentes o las que las sustituyan:

**2.1.** Norma Oficial Mexicana NOM-002-SCFI-2011, Productos preenvasados-Contenido neto-Tolerancias y métodos de verificación.

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

**2.3.** Norma Oficial Mexicana NOM-001-SEMARNAT-1996, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales en aguas y bienes nacionales.

**2.4.** Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-127-SSA1-1994, Salud ambiental. Agua para uso y consumo humano. Límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización.

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

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

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

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

## 3. Definiciones

Para efectos de esta Norma se entiende por:

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

**3.2 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.

**3.3 Aguas madres**, a los líquidos obtenidos a partir de las separaciones efectuadas para la obtención de productos intermedios y productos terminados, que contienen cantidades recuperables y/o reusables de materia prima, producto intermedio y/o producto terminado.

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

**3.5 Almacén**, al área donde se guardan materias primas, materiales, intermedios y fármacos, en condiciones controladas de orden y limpieza.

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

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

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

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

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

**3.11 Campaña de producción**, a la manufactura de una serie de lotes del mismo producto en un periodo definido de tiempo seguido por actividades de limpieza y/o sanitización, antes de iniciar la fabricación

de otro producto. Los productos diferentes no son producidos al mismo tiempo pero si utilizando el mismo equipo.

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

**3.13 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación**, al documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme al marco regulatorio sanitario aplicable.

**3.14 Componente**, a todas las sustancias que intervienen en las diferentes etapas de la fabricación del fármaco.

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

**3.16 Contaminación cruzada**, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.

**3.17 Control de proceso**, a la verificación que se lleva a cabo en los procesos con el objeto de asegurar que está ocurriendo lo especificado.

**3.18 Cosecha posterior**, al producto recuperado a partir de las aguas madres.

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

**3.20 Documento 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.

**3.21 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.

**3.22 Etapa crítica**, a la etapa de producción que debe ser especialmente controlada para asegurar que el producto intermedio o producto terminado cumpla con sus especificaciones.

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

**3.24 Fármaco**, a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica 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 las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

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

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

**3.27 Gestión de riesgos de calidad**, al proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos a la calidad de los fármacos.

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

**3.29 Insumos**, a todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de envasado y producto en cualquiera de sus etapas que se reciben en una planta.

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

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

**3.32 Línea Celular**, al tipo de población celular originada por subcultivos consecutivos de una población celular que puede ser almacenada.

**3.33 Lote**, a la cantidad específica de cualquier materia prima o insumo, que haya sido elaborada en un ciclo de producción, bajo condiciones equivalentes de operación y durante un periodo determinado.

**3.34 Materia prima**, a la sustancia de cualquier origen natural o sintético que se use para la elaboración de fármacos.

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

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

**3.37 Número de lote**, a la combinación alfanumérica que identifica específicamente un lote.

**3.38 Orden de producción**, a la copia de la orden maestra de producción, a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para cada lote de producción.

**3.39 Orden maestra de producción**, al documento que indica las especificaciones y cantidades de cada uno de los componentes utilizados, así como las condiciones a seguir para la fabricación del producto.

**3.40 Periodo de caducidad**, al tiempo durante el cual un fármaco contenido en su envase de comercialización y conservado en las condiciones indicadas en su etiqueta, permanece dentro de las especificaciones establecidas.

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

**3.42 Política**, al conjunto de criterios generales que establecen el marco de referencia para el desempeño de las actividades en materia de la presente Norma y debe ser autorizada por el mayor nivel jerárquico de la organización.

**3.43 Procedimiento normalizado de operación (procedimiento estándar de operación)**, al documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

**3.44 Proceso de fabricación**, a la realización de las operaciones necesarias para llevar a cabo la transformación de las materias primas a productos intermedios y/o finales.

**3.45 Partida (sublote)**, a la parte de un producto o cantidad de un producto intermedio o fármaco que es producida en una sola operación de fabricación y que se identifica por una clave.

**3.46 Producción**, a las operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto intermedio o fármaco.

**3.47 Producto intermedio**, al material parcialmente procesado que será sometido a etapas posteriores de producción, antes de convertirse en producto terminado.

**3.48 Producto terminado**, al fármaco o principio activo que ha cumplido con todas sus etapas de fabricación.

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

**3.50 Recuperación**, al tratamiento de materiales mediante un proceso para hacerlos adecuados para su uso.

**3.51 Registros**, a la evidencia de las acciones realizadas para demostrar cumplimiento de las instrucciones.

**3.52 Remanente**, a la cantidad de producto que queda en un equipo de proceso y/o en un envase como consecuencia de su manipulación durante el proceso de producción y/o envasado.

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

**3.54 Reproceso**, a la repetición de una etapa o la totalidad de un proceso de fabricación para lograr que el producto cumpla con las especificaciones establecidas.

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

**3.56 Retrabajo**, al proceso diferente a los procesos de fabricación establecidos para lograr que el producto cumpla con las especificaciones.

**3.57 Revisión de la calidad del producto**, al análisis histórico de la calidad de un producto, el cual toma como referencia todos los documentos regulatorios vigentes, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa.

**3.58 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.

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

**3.60 Sistema de Gestión de Calidad**, a la manera como la organización dirige y controla las actividades de su organización asociadas con la calidad.

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

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

**3.63 Validación**, a la evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación científicas de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, a lo largo del todo el ciclo de vida de un producto, cuya finalidad es demostrar la funcionalidad, consistencia y robustez de un proceso dado en cuanto a su capacidad para entregar un producto de calidad.

#### 4. Símbolos y abreviaturas

Cuando en esta Norma se haga referencia a los siguientes símbolos y abreviaturas se entenderá por:

|             |                |   |
|-------------|----------------|---|
| <b>4.1</b>  | BPD            | Buenas Prácticas de Documentación.  |
| <b>4.2</b>  | BPF            | Buenas Prácticas de Fabricación.  |
| <b>4.3</b>  | BPL            | Buenas Prácticas de Laboratorio.  |
| <b>4.4</b>  | °C             | Grados Celsius  |
| <b>4.5</b>  | CAPA           | Acciones Correctivas, Acciones Preventivas (por sus siglas en inglés CorrectiveAction and Preventive Action). |
| <b>4.6</b>  | COFEPRIS       | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.  |
| <b>4.7</b>  | EMSF           | Expediente Maestro del Sitio de Fabricación.  |
| <b>4.8</b>  | FEUM           | Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.   |
| <b>4.9</b>  | HEPA           | Filtros de Aire de alta Eficiencia (por sus siglas en inglés High EfficiencyParticulate Air).                 |
| <b>4.10</b> | HR             | Humedad relativa.   |
| <b>4.11</b> | HVAC           | Sistema de Aire Acondicionado y Calefacción (por sus siglas en inglés, ProcessAnalytical Technology).         |
| <b>4.12</b> | ±              | Más menos.  |
| <b>4.13</b> | >              | Mayor que.  |
| <b>4.14</b> |                | Mayor o igual que   |
| <b>4.15</b> |                | Menor o igual que.  |
| <b>4.16</b> | m <sup>3</sup> | Metro cúbico  |
| <b>4.17</b> | µm             | Micrómetro  |

|             |            |  |
|-------------|------------|--|
| <b>4.18</b> | mm         | Milímetro                                      |
| <b>4.19</b> | n.a.       | No aplica.                                     |
| <b>4.20</b> | Pa         | Pascal   |
| <b>4.21</b> | PIC/S      | Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. |
| <b>4.22</b> | PMV        | Plan Maestro de Validación.                    |
| <b>4.23</b> | %          | Porcentaje.                                    |
| <b>4.24</b> | RAP        | Reporte Anual de Producto.                     |
| <b>4.25</b> | Secretaría | Secretaría de Salud.                           |
| <b>4.26</b> | UFC        | Unidades formadoras de colonias.               |

## **5. Sistema de Gestión de Calidad**

### **5.1 Generalidades.**

**5.1.1** El Sistema de Gestión de Calidad, debe contemplar el conjunto de medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada, con el objeto de garantizar que los fármacos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. La Gestión de Calidad debe incorporar, por lo tanto, las normas de BPF, BPD, BPL y los principios de la Gestión de Riesgos, incluyendo el uso de las herramientas apropiadas.

**5.1.2** La Gestión de Calidad, debe aplicarse a todos los estadios de la vida del producto, desde la fabricación del fármaco en fase de investigación, la transferencia de tecnología, su fabricación comercial, hasta la discontinuación del fármaco. La Gestión de Calidad debe extenderse al periodo de desarrollo farmoquímico, debe favorecer la innovación y la mejora continua, y fortalecer la unión entre el desarrollo farmoquímico y las actividades de fabricación.

**5.1.3** Es responsabilidad de la alta dirección asegurar que se implemente y mantenga el sistema de gestión de calidad, determinando y proporcionando recursos apropiados (humanos, financieros, instalaciones y equipos adecuados) para mejorar continuamente su efectividad.

### **5.1.4 La Gestión de Calidad debe asegurar que:**

**5.1.4.1** La fabricación de fármacos se lleva a cabo siguiendo un sistema de calidad soportado por una política de calidad y por un sistema de documentación que ha sido diseñado, planificado, implantado, mantenido y sometido a mejora continua, que permita que los productos sólo podrán ser comercializados o suministrados una vez que hayan sido liberados por la Unidad de Calidad con los atributos de calidad apropiados.

**5.1.4.2** El conocimiento del producto y del proceso se gestiona a través de todo el ciclo de vida del producto.

**5.1.4.3** Los fármacos se diseñan y desarrollan teniendo en cuenta los requisitos de las BPF.

**5.1.4.4** Las operaciones de producción y control se describen claramente y adoptan las BPF y BPL.

**5.1.4.5** Las responsabilidades de la gestión del sistema se deben especificar claramente.

**5.1.4.6** Se toman las medidas oportunas para que la fabricación, suministro, utilización de materias primas, materiales de acondicionamiento, la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos y que se verifique que cada entrega proviene de la cadena de suministro aprobada.

**5.1.4.7** Existen procedimientos o acuerdos de calidad para asegurar la gestión de las actividades subcontratadas.

**5.1.4.8** Se establece y mantiene un estado de control de la ejecución del proceso y la calidad del producto mediante medidas de monitoreo y los resultados de dichas medidas se tienen en cuenta para la liberación del lote, para la investigación de las desviaciones, y para llevar a cabo acciones preventivas que permitan eliminar la recurrencia.

**5.1.4.9** Se llevan a cabo todos los controles necesarios sobre los productos intermedios, así como los controles en proceso y las validaciones.

**5.1.4.10** Se facilita la mejora continua.

**5.1.4.11** Existen medidas implantadas para la evaluación prospectiva de cambios planeados así como su aprobación previa a la implementación, considerando la notificación y aprobación por las autoridades regulatorias cuando sea necesario.

**5.1.4.12** Tras la implementación de cualquier cambio planeado, se lleva a cabo una evaluación para confirmar que se han alcanzado los objetivos de calidad.

**5.1.4.13** Durante la investigación de desviaciones, sospechas de defectos de productos u otro tipo de problemas, debe aplicarse un análisis de la causa raíz. Este análisis puede determinarse en base a los principios de gestión de riesgos. En los casos en los que la causa(s) raíz no pueda determinarse, debe considerarse la causa o causas más probables, y abordar éstas. Deben identificarse y adoptarse acciones correctivas y/o preventivas adecuadas (CAPA) en respuesta a las investigaciones realizadas. La efectividad de estas acciones debe monitorearse y evaluarse, en línea con los principios de gestión de riesgos de la calidad.

**5.1.4.14** Ningún fármaco se vende o se suministra sin que previamente una persona calificada haya certificado que cada lote de fabricación se ha producido y controlado según los requisitos de liberación. En el caso de los antibióticos deberán apegarse a las disposiciones jurídicas aplicables.

**5.1.4.15** Se adoptan medidas que aseguren que los fármacos se almacenan y se distribuyen de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante el periodo de vigencia.

**5.1.4.16** Existe un procedimiento de autoinspecciones y/o de auditorías de calidad que evalúa regularmente la eficacia y la aplicación del Sistema de Gestión de Calidad.

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

**5.1.4.17.1** Manual de calidad.

**5.1.4.17.2** Sistema de Auditorías.

**5.1.4.17.3** Gestión de Quejas.

**5.1.4.17.4** Manejo de Producto fuera de especificación o no conforme.

**5.1.4.17.5** Manejo de desviaciones y sistema CAPA.

**5.1.4.17.6** Retiro de producto.

**5.1.4.17.7** Control de cambios.

**5.1.4.17.8** PMV.

**5.1.4.17.9** RAP.

**5.1.4.17.10** Transferencia de Tecnología.

**5.1.4.17.11** Gestión de Riesgos.

**5.1.4.17.12** Control de documentos.

**5.2** Documentación.

**5.2.1** Generación de la documentación.

**5.2.1.1** Los documentos deben definirse y apegarse a lo establecido. Los requisitos aplican de igual manera a todas las formas de medios de documentación. Los sistemas electrónicos de generación de documentos necesitan entenderse, estar bien documentados, validados y disponer de controles adecuados.

**5.2.1.2** Todos los documentos del sistema deben estar escritos en idioma Español. Algunos documentos pueden existir en forma híbrida, por ejemplo, en dos idiomas o parte en formato electrónico y otros basados en papel.

**5.2.1.3** Los documentos que contienen instrucciones deben redactarse de manera ordenada y ser fáciles de comprobar. El estilo y lenguaje de los documentos debe concordar con su intención de uso.

**5.2.2** Control de la documentación.

**5.2.2.1** Las relaciones y las medidas de control para los documentos maestros, las copias oficiales, el manejo de datos y registros se tienen que establecer tanto para los sistemas híbridos como para los homogéneos.

**5.2.2.2** Tienen que implementarse controles adecuados para documentos electrónicos tales como plantillas, formularios, y documentos maestros. Debe disponerse de controles adecuados para asegurar la integridad de los registros a lo largo del periodo de retención.

**5.2.2.3** Los documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse de acuerdo a lo establecido en el sistema.

Deben cumplir con las partes aplicables de las especificaciones de producto. La reproducción de documentos de trabajo a partir de documentos originales no debe permitir la introducción de ningún error en el proceso de reproducción.

### **5.2.3** Resguardo de documentos.

**5.2.3.1** Debe definirse claramente el lugar de resguardo de todos los documentos relacionados a la fabricación de los fármacos. Deben implementarse medidas de control que aseguren la integridad de los documentos durante todo el periodo de resguardo y evaluar dichas medidas.

**5.2.3.2** Debe mantenerse en resguardo el expediente de fabricación de cada lote fabricado al menos un año después de su fecha de caducidad o para el caso en que se le asigne fecha de reanálisis, al menos tres años después de que fue distribuido en su totalidad.

**5.2.3.3** Para otro tipo de documentos, el periodo de conservación dependerá de la actividad que la documentación sustente. La documentación crítica, incluyendo los datos primarios (por ejemplo relativos a validación o estabilidad), que respalde el periodo de caducidad o reanálisis debe conservarse mientras el fármaco esté comercializándose. Puede considerarse aceptable retirar cierta documentación (por ejemplo, datos primarios para respaldar un informe de validación o de estabilidad) cuando los datos se hayan reemplazado por un nuevo paquete completo de datos.

**5.2.3.4** Se debe documentar una justificación para esto y tenerse en cuenta los requerimientos de conservación de la documentación de lote; por ejemplo, en el caso de datos de procesos de validación, los datos primarios acompañantes deben conservarse por un periodo al menos tan extenso como el de los registros de todos los lotes cuya liberación se apoya en ese ejercicio de validación.

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

### **5.2.4** BPD.

**5.2.4.1** Los documentos que contienen instrucciones deben ser aprobados, firmados y fechados. Todos los tipos de documentos deben definirse y apegarse a lo establecido. Los requisitos aplican de igual manera a todas las formas de medios de documentación.

**5.2.4.2** Los documentos del Sistema de Gestión de Calidad deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.

**5.2.4.3** Los documentos no deben ser manuscritos; sin embargo, cuando los documentos requieran la introducción de datos, debe dejarse espacio suficiente para permitir la realización de dichas entradas.

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

El registro de actividades debe realizarse al momento de la actividad respetando el orden cronológico.

**5.2.4.4** Cualquier corrección al registro de una actividad o a un documento debe ser firmado y fechado y permitir la lectura de la información original.

**5.2.4.5** Cuando se requiera una explicación del motivo de la corrección debe documentarse; estos registros deben contener la fecha e identificar quién realizó la actividad.

**5.2.4.6** Debe existir un mecanismo que permita identificar las firmas y rúbricas del personal que ejecuta la operación.

### **5.2.5** Tipos de documentos.

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

#### **5.2.5.1** Manual de Calidad.

Se debe contar con un Manual de Calidad o documento que contenga la descripción del sistema de gestión de Calidad, incluyendo las responsabilidades de la dirección.

El Manual debe asegurar la revisión periódica del Sistema de Calidad.

#### **5.2.5.2 EMSF.**

**5.2.5.2.1** Se debe contar con un EMSF, que describa las actividades relacionadas al cumplimiento de BPF, el cual deberá ser entregado a la COFEPRIS.

**5.2.5.2.1.1** Las actualizaciones del EMSF se harán de conocimiento de la COFEPRIS mediante escrito libre.

**5.2.5.2.1.2** A efecto de proporcionar el contenido del EMSF además de lo descrito en el punto 5.2.5.2, los destinatarios de esta Norma tendrán disponible para la elaboración del EMSF la página de internet <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Establecimientos%20y%20productos%20biologicos/CertificadoBuenasPracticasFabricacion.aspx>, en la que se incluyen las Notas explicativas para los fabricantes farmacéuticos sobre la preparación del EMSF, establecidas por la PIC/S.

#### **5.2.5.2.2 Mantenimiento del EMSF.**

Cualquier cambio técnico al contenido del EMSF deberá ser evaluado mediante el Sistema de Control de Cambios, tratándose de un cambio mayor se deberá actualizar el EMSF y notificar a la COFEPRIS mediante la actualización del documento.

**5.2.5.2.2.1** Se consideran cambios mayores los que se describen a continuación, de manera enunciativa mas no limitativa:

**5.2.5.2.2.1.1** Cambio del Responsable Sanitario, del responsable de la unidad de producción y/o responsable de la unidad de calidad.

**5.2.5.2.2.1.2** Cambios en sistemas críticos.

**5.2.5.2.2.1.3** Modificaciones en las instalaciones que impacten la calidad de los fármacos.

**5.2.5.2.2.1.4** Inclusión de nuevos fármacos que ameriten nueva validación de limpieza.

**5.2.5.2.2.2** Si existen cambios menores, el EMSF deberá actualizarse al menos cada dos años y notificarse a la COFEPRIS.

#### **5.2.5.3 Especificaciones.**

**5.2.5.3.1** Deben existir especificaciones para las materias primas, materiales de envase y empaque y producto terminado.

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

Estas especificaciones deben incluir al menos lo siguiente:

**5.2.5.3.3** Descripción de los materiales: Nombre, código interno, referencia (Farmacopeas o especificaciones del fabricante).

**5.2.5.3.4** Fabricante aprobado para las materias primas.

**5.2.5.3.5** Fabricante aprobado del envase primario.

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

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

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

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

**5.2.5.3.10** Condiciones de almacenamiento.

**5.2.5.3.11** Periodo de reanálisis y número de reanálisis.

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

#### **5.2.5.4 Especificaciones de producto intermedio.**

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

**5.2.5.5** Especificaciones de producto terminado deben incluir al menos lo siguiente:

- 5.2.5.5.1** Nombre genérico del producto y código interno asignado.
- 5.2.5.5.2** Fórmula química del producto.
- 5.2.5.5.3** Forma física en que se comercializa y envase primario.
- 5.2.5.5.4** Instrucciones para el muestreo.
- 5.2.5.6** Método de análisis.
  - 5.2.5.6.1** Límites de aceptación para las determinaciones cuali y cuantitativas.
  - 5.2.5.6.2** Condiciones de almacenamiento.
  - 5.2.5.6.3** Periodo de caducidad o reanálisis del producto.
  - 5.2.5.6.4** Precauciones para el manejo del producto.
- 5.2.5.7** Orden maestra de producción.
  - 5.2.5.7.1** Deben existir por escrito una orden e instrucciones maestras de producción por cada producto y tamaño de lote a fabricar, estos documentos maestros servirán para generar los documentos de trabajo.
  - 5.2.5.7.2** La orden de producción debe incluir al menos:
    - 5.2.5.7.2.1** Denominación genérica del producto y un código interno asignado.
    - 5.2.5.7.2.2** Forma física.
    - 5.2.5.7.2.3** Concentración o presentación.
    - 5.2.5.7.2.4** Tamaño de lote.
    - 5.2.5.7.2.5** Lista de materias primas, materiales, código y cantidades, incluidas aquellas que no aparezcan en el producto terminado.
    - 5.2.5.7.2.6** Rendimiento esperado con los límites de aceptación para cada etapa del proceso.
  - 5.2.5.7.3** Las instrucciones de producción deben incluir al menos:
    - 5.2.5.7.3.1** El área en que se realiza cada etapa del proceso.
    - 5.2.5.7.3.2** Los equipos a utilizar.
    - 5.2.5.7.3.3** Los métodos o las referencias cruzadas para la preparación de los equipos críticos del proceso de producción como son las operaciones de limpieza, armado, calibración, esterilización, entre otras.
    - 5.2.5.7.3.4** El despeje del área a utilizar que asegure que esté libre de productos anteriores, equipos y materiales no necesarios.
    - 5.2.5.7.3.5** Verificación de que el área está en condiciones de limpieza para iniciar la producción del producto.
    - 5.2.5.7.3.6** Instrucciones detalladas de cómo realizar cada etapa del proceso, los parámetros críticos del proceso como son tiempos, temperaturas, condiciones específicas.
    - 5.2.5.7.3.7** Los controles en proceso a realizar, la frecuencia y los límites de aceptación.
    - 5.2.5.7.3.8** Condiciones específicas necesarias para el manejo y almacenamiento, de acuerdo a la naturaleza del producto.
- 5.2.5.8** Orden de envasado y etiquetado.
  - 5.2.5.8.1** Debe existir una orden e instrucciones maestras para el envasado y etiquetado para cada producto y por cada tamaño de lote, estos documentos maestros servirán para generar los documentos de trabajo.
  - 5.2.5.8.2** La orden de envasado debe incluir al menos lo siguiente:
    - 5.2.5.8.2.1** Denominación genérica del producto, código interno asignado.
    - 5.2.5.8.2.2** Lote del producto.
    - 5.2.5.8.2.3** Forma física.
    - 5.2.5.8.2.4** Presentación final.

- 5.2.5.8.2.5** Descripción y tamaño del envase primario.
- 5.2.5.8.2.6** Lista completa de todos los materiales necesarios para el envasado del producto y su embalaje, que incluya códigos, cantidades y si aplica la referencia cruzada a sus especificaciones.
- 5.2.5.8.2.7** Rendimiento esperado con los límites de aceptación para cada etapa del proceso.
- 5.2.5.8.3** Las instrucciones de envasado debe incluir al menos lo siguiente:
  - 5.2.5.8.3.1** Representación gráfica del embalaje del producto o la referencia cruzada para su consulta.
  - 5.2.5.8.3.2** Despeje del área de trabajo que asegure que está libre de productos anteriores o materiales no necesarios.
  - 5.2.5.8.3.3** Verificación de que el área está en condiciones de limpieza para iniciar el envasado del producto.
  - 5.2.5.8.3.4** Instrucciones detalladas de cómo realizar cada etapa del proceso, incluyendo los parámetros críticos del proceso y el equipo a utilizar.
  - 5.2.5.8.3.5** Los controles en proceso a realizar, instrucciones para el muestreo, la frecuencia y los límites de aceptación.
  - 5.2.5.8.3.6** Instrucciones para la conciliación de materiales impresos.
  - 5.2.5.8.3.7** Condiciones específicas necesarias para el manejo y almacenamiento, de acuerdo a la naturaleza del producto.
- 5.2.5.9** Expediente de lotes y de partidas.
  - 5.2.5.9.1** Debe existir un expediente de producción por cada lote de producto, y contener la orden e instrucciones de producción con el registro de actividades realizadas para la elaboración del producto.
  - 5.2.5.9.2** Este expediente debe contener al menos lo siguiente:
    - 5.2.5.9.2.1** Orden e instrucciones de producción.
    - 5.2.5.9.2.2** Cuando el lote este en distintas partidas, deberá señalarse a cuál corresponde el número total de partidas.
    - 5.2.5.9.2.3** Número de lote del producto.
    - 5.2.5.9.2.4** Números de lotes y cantidades surtidas de todos los materiales incluidos en la fórmula.
    - 5.2.5.9.2.5** Fechas y horas de inicio y término de las etapas más importantes de la producción.
    - 5.2.5.9.2.6** Identificación de quién ejecutó la operación con la inicial del nombre y primer apellido, esta información debe ser trazable a un registro de operadores y supervisores de las áreas de producción.
    - 5.2.5.9.2.7** Registros de la supervisión.
    - 5.2.5.9.2.8** Registro de los controles en proceso con los resultados obtenidos y las personas que lo realizaron (inicial del nombre y primer apellido).
    - 5.2.5.9.2.9** Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de producción.
    - 5.2.5.9.2.10** Cualquier desviación a las instrucciones de producción debe ser registrada, investigada, clasificada y evaluada. La investigación debe ser concluida para la liberación del lote.
    - 5.2.5.9.2.11** Cada expediente de producción debe estar firmado de conformidad por el Responsable Sanitario o Persona calificada que certifique que el producto fue producido cumpliendo las BPF.
  - 5.2.5.9.3** Expediente de envasado y etiquetado.
    - 5.2.5.9.3.1** Debe existir un expediente de envasado y etiquetado por cada lote y partida de producto y contener las instrucciones y el registro de las actividades realizadas para el envasado.
    - 5.2.5.9.3.2** El expediente de envasado del lote debe contener al menos lo siguiente:
      - 5.2.5.9.3.2.1** Orden e instrucciones de envasado.
      - 5.2.5.9.3.2.2** Número de lote y partida del producto.
      - 5.2.5.9.3.2.3** Cantidad del producto.

- 5.2.5.9.3.2.4** Números de lote y cantidades de los materiales de envase primarios y secundarios.
- 5.2.5.9.3.2.5** La conciliación de materiales de envase y empaque para determinar la cantidad utilizada, la enviada a destrucción y los materiales devueltos.
- 5.2.5.9.3.2.6** Fecha y hora de inicio y término de las etapas del envasado.
- 5.2.5.9.3.2.7** Identificación de quién ejecutó la operación, esta información debe ser trazable a un listado de firmas de operadores y supervisores de las áreas de acondicionamiento.
- 5.2.5.9.3.2.8** Registros de la supervisión.
- 5.2.5.9.3.2.9** Registro de los controles en proceso con los resultados obtenidos y las personas que lo realizaron.
- 5.2.5.9.3.2.10** Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de acondicionamiento.
- 5.2.5.9.3.2.11** Cualquier desviación a las instrucciones de envasado debe ser registrada, investigada y evaluada. La investigación debe ser concluida para la liberación del lote.
- 5.2.5.9.3.2.12** Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de envasado.
- 5.2.5.9.3.2.13** Cada expediente de envasado debe estar firmado de conformidad por el Responsable Sanitario o Persona Autorizada de que el producto fue envasado cumpliendo las BPF.
- 5.2.5.10** Métodos analíticos y de prueba.
  - 5.2.5.10.1** Deben existir procedimientos escritos que describan los métodos, equipos e instrumentos utilizados para el análisis o evaluación de los insumos y producto en las diferentes etapas de fabricación.
  - 5.2.5.10.2** Se debe conservar el registro de los análisis y evaluaciones realizadas.
- 5.2.5.11** Muestreo.
  - 5.2.5.11.1** Deben existir procedimientos escritos para el muestreo de los insumos utilizados en la fabricación de los fármacos, éstos deben incluir la metodología de muestreo, equipo, utensilios, cantidades a muestrear e instrucciones para el manejo del material que eviten la contaminación del insumo a muestrear o alteren la calidad del mismo.
- 5.2.5.12** Otros documentos relacionados al cumplimiento de BPF.
  - 5.2.5.12.1** Otros documentos relacionados al cumplimiento de BPF.
    - 5.2.5.12.2** Debe estar disponible documentación escrita relacionada al cumplimiento de BPF para el personal responsable de las actividades descritas en éstos, esta documentación debe corresponder al nivel asignado en el Sistema de Gestión de Calidad y pueden estar en forma de políticas, procedimientos, protocolos, instructivos de trabajo, reportes, entre otros.
    - 5.2.5.12.3** Debe existir la evidencia documentada de la utilización de estos documentos o la realización de las actividades que en ellos se describan.
    - 5.2.5.12.4** Debe existir documentación escrita para las siguientes actividades o procesos, esta lista no es limitativa y pueden existir más documentos relacionados:
    - 5.2.5.12.5** Limpieza y sanitización de áreas, equipos y sistemas críticos.
    - 5.2.5.12.6** Operación y mantenimiento de equipos e instrumentos.
    - 5.2.5.12.7** Calificación y validación de equipos, procesos y sistemas críticos y computacionales.
    - 5.2.5.12.8** Capacitación, calificación y verificación de la efectividad de la capacitación del personal en BPF, higiene, vestido y temas técnicos relacionados a su actividad.
    - 5.2.5.12.9** Lista de firmas del personal involucrado en la fabricación de los fármacos en todas sus etapas.
    - 5.2.5.12.10** Transferencia de tecnología.
    - 5.2.5.12.11** Monitoreo ambiental.
    - 5.2.5.12.12** Control de plagas.
    - 5.2.5.12.13** Investigación de desviaciones o no conformidades.
    - 5.2.5.12.14** Reporte de Quejas.

- 5.2.5.12.15** Control de cambios.
- 5.2.5.12.16** Devolución de productos.
- 5.2.5.12.17** Retiro de producto del mercado.
- 5.2.5.12.18** Autoinspección.
- 5.2.5.12.19** Auditorías a proveedores.
- 5.2.5.12.20** Compra de insumos.
- 5.2.5.12.21** Recepción e inspección de insumos.
- 5.2.5.12.22** Almacenamiento.
- 5.2.5.12.23** Distribución.
- 5.2.5.12.24** Revisión de la calidad del producto.

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

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

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

**5.2.5.13.3** Aviso de Responsable Sanitario.

**5.2.5.13.4** Certificado de BPF vigente.

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

**5.2.5.13.6** Expediente de cada fármaco que contenga al menos:

**5.2.5.13.7** Especificaciones, métodos analíticos, órdenes maestras de producción, orden maestra de envasado y etiquetado.

**5.2.5.13.8** Debe existir una relación de todos los documentos que operan dentro del Sistema de Gestión de Calidad.

### **5.3 Auditorías.**

**5.3.1** Deben existir procedimientos que establezcan el proceso de ejecución de una auditoría que contenga al menos:

**5.3.1.1** El alcance de cada tipo de auditoría.

**5.3.1.2** La calificación del grupo auditor incluyendo:

**5.3.1.2.1** Experiencia, entrenamiento, habilidades, disponibilidad e independencia.

**5.3.1.2.2** Proceso de ejecución: planeación, responsabilidades, requisitos, registros, reporte.

**5.3.1.2.3** La frecuencia de auditorías y el establecimiento de un programa permanente de auditorías.

**5.3.2** Para efectos de esta Norma las auditorías se clasifican en: auditorías Internas (autoinspecciones), auditorías a proveedores y auditorías de las agencias regulatorias.

**5.3.2.1** Internas (autoinspecciones):

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

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

**5.3.2.1.2** Los siguientes aspectos deberán evaluarse siguiendo un programa preestablecido para verificar su conformidad con los principios del Sistema de Gestión de Calidad.

**5.3.2.1.3** Todas las autoinspecciones deberán quedar registradas. Los informes incluirán todas las observaciones realizadas durante las inspecciones y, en su caso, las propuestas de medidas correctivas y/o preventivas deberán registrarse en el sistema CAPA del establecimiento.

**5.3.2.1.4** Los resultados de las autoinspecciones deben ser comunicados al personal involucrado.

### **5.3.2.2 Auditorías a proveedores.**

**5.3.2.2.1** Los establecimientos deben determinar con base en una evaluación de riesgos aquellos proveedores de insumos que tengan un impacto en la calidad, seguridad y eficacia del fármaco.

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

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

La periodicidad de las auditorías a proveedores debe establecerse con base al nivel de riesgo en el proceso, el impacto y en los reportes de calificación previos.

**5.3.2.2.4** Los reportes de auditorías a proveedores deben formar parte del expediente de calificación del proveedor, y deben incluir la clasificación de los hallazgos, no conformidades o desviaciones encontradas, así como las fechas compromiso para su corrección. En caso de detectar desviaciones críticas, dichas desviaciones deben ser investigadas y generar acciones inmediatas con base al nivel de riesgo.

**5.3.2.2.5** La aprobación del proveedor debe incluir una evaluación que proporcione evidencia adecuada (por ejemplo, el historial de calidad) que el fabricante puede proporcionar de forma consistente insumos que cumplan las especificaciones establecidas.

**5.3.2.2.6** La información de la calificación y auditoría a proveedores debe estar disponible para su revisión por la Secretaría.

### **5.3.2.3 Auditorías de las Agencias Regulatorias.**

**5.3.2.3.1** Debe existir un procedimiento para la atención de auditorías de las Agencias Regulatorias que incluya y no se limite a:

**5.3.2.3.1.1** Recepción de la auditoría por el responsable sanitario o su delegado (Represente de la Unidad de Calidad).

**5.3.2.3.1.2** Preparación de información a ser presentada.

**5.3.2.3.1.3** Registro, evaluación y cierre de no conformidades durante una auditoría de las Agencias Regulatorias.

**5.3.2.3.2** Los resultados de las auditorías por Agencias regulatorias deben ser comunicados al personal involucrado en la ejecución de las acciones así como a la alta dirección.

### **5.4 Gestión de quejas.**

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

**5.4.2** Se deben investigar conforme a un procedimiento todas las quejas referentes a la calidad del fármaco, reportadas por vía oral o escrita.

**5.4.3** Cuando se requiera se debe hacer extensiva la investigación a lotes fabricados anteriores o subsecuentes.

**5.4.4** Se debe llevar un registro de quejas que contenga al menos:

**5.4.4.1** Nombre, dirección, teléfono o cualquier información de contacto de quien reporta la queja.

**5.4.4.2** Descripción de la queja.

**5.4.4.3** Fecha de la queja.

**5.4.4.4** Acciones correctivas y preventivas llevadas a cabo y quién las realizó.

**5.4.4.5** Respuesta enviada a quien reportó la queja.

**5.4.4.6** Conclusiones de la investigación y destino final de lote o lotes del fármaco.

**5.4.4.7** Se debe realizar un análisis de las tendencias, frecuencia y motivos de las quejas de calidad reportadas.

**5.4.4.8** Se deben implementar las medidas correctivas y preventivas que resulten de este análisis.

### **5.5 Manejo de producto fuera de especificaciones y/o no conforme.**

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

**5.5.2** Debe emitirse un reporte de desviación o no conformidad para definir el nivel y la extensión de la no conformidad, así como para establecer las acciones correctivas tal como si puede ser reacondicionado, recuperado, reprocesado, retrabajado o rechazado.

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

**5.5.4** Debe existir un procedimiento que describa:

**5.5.4.1** La identificación del producto no conforme.

**5.5.4.2** El control del producto no conforme incluyendo la segregación y la prevención del uso inadvertido del producto o de la instalación.

**5.5.4.3** Las acciones a tomar en los casos de reacondicionado, recuperado, reproceso o retrabajo de lotes.

**5.5.4.4** El personal responsable debe establecer la disposición final del producto.

**5.5.5** 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.

**5.5.6** Los reprocesos en fármacos se permiten por una sola ocasión. Cuando el reproceso sea repetitivo, debe incluirse como parte de la operación y ser nuevamente validado.

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

**5.5.7.1** Los lotes reprocesados deben ser sometidos a análisis de calidad y de acuerdo a la valoración de riesgo podrán o no someterse a estudios de estabilidad de conformidad con la norma oficial mexicana correspondiente, para demostrar que cumple con las especificaciones del producto original.

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

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

**5.5.10** 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.

## **5.6 CAPA.**

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

**5.6.2** Debe existir una metodología para el manejo de desviaciones que evalúe el evento de acuerdo al riesgo asociado, clasifique el evento, determine oportunamente las acciones para eliminarla y verifique la efectividad de las acciones tomadas. Las Desviaciones Críticas y Mayores deben ser investigadas utilizando herramientas técnicas para determinar la causa raíz. La investigación y sus conclusiones deben ser documentadas.

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

## **5.7 Control de cambios.**

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

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

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

**5.7.4** La propuesta de cambio en las especificaciones internas de calidad del intermedio o sustancia activa debe ser evaluado.

**5.7.5** Debe existir un procedimiento de clasificación del tipo de cambio, de acuerdo a la valoración del riesgo, para determinar el nivel de pruebas, validación y documentación necesaria para justificar los cambios en un proceso validado.

**5.7.6** Los cambios pueden clasificarse como menor o mayor en función de la naturaleza y el alcance de los cambios, y los efectos que éstos pueda ocasionar en el proceso.

**5.7.7** Tras el cambio implementado, debe haber una evaluación de los primeros lotes producidos o probados bajo el cambio.

**5.7.8** Si el cambio afecta el periodo de caducidad o periodo de reanálisis debe ser evaluado, las muestras de fármaco o del intermedio producidos por el proceso modificado se pueden colocar en un programa de estabilidad acelerada y/o se pueden añadir al programa de seguimiento de la estabilidad.

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

#### **5.8 Devoluciones.**

**5.8.1** Se debe establecer un procedimiento para el manejo de los productos intermedios o fármacos devueltos y determinar el destino final de éstos.

**5.8.2** Los productos intermedios o fármacos devueltos no deben ser incorporados a contenedores con productos intermedios o fármacos aprobados.

**5.8.3** Cuando exista duda de la calidad de los productos intermedios o fármacos devueltos, éstos deberán reprocesarse, retrabajarse o destruirse.

**5.8.4** El reproceso o retrabajo de las devoluciones no podrá ser realizada por los distribuidores.

**5.8.5** Se deben llevar registros de los productos intermedios o fármacos devueltos que consideren al menos los datos del cliente que realizó la devolución, nombre del producto intermedio o fármaco devuelto, número de lote, partida, cantidad devuelta y motivo de la devolución.

**5.8.6** La evaluación para probar que el producto cumple con las especificaciones, estándares de integridad, seguridad, identidad, calidad y pureza debe incluir: el análisis de la ruta de distribución y devolución, condiciones de almacenamiento del producto devuelto, condiciones del etiquetado, y la decisión y destino final del producto.

**5.8.7** No está permitida la recuperación de producto devuelto si durante la evaluación las condiciones del contenedor, los estuches o cajas, o los textos del etiquetado generan dudas de la integridad, seguridad, identidad, concentración, calidad o pureza del producto.

**5.8.8** No está permitida la recuperación de producto devuelto caduco, o cuyo periodo de reanálisis no esté cubierto con estudios de estabilidad de largo plazo.

#### **5.9 Revisión Anual de Producto.**

**5.9.1** Debe existir una revisión sistemática anual de la calidad de cada fármaco. El Responsable Sanitario debe asegurar la implementación del sistema de RAP y designar a la persona responsable de su ejecución y difusión.

**5.9.1.1** Los objetivos de la Revisión Anual del producto son los de la verificación del desempeño del producto, la consistencia del proceso de fabricación y la determinación de la necesidad de revalidación de los procesos de fabricación.

En la Revisión anual del producto se determina la necesidad de llevar a cabo cambios en el proceso de fabricación, en los controles en proceso y en las especificaciones. Éstos incluyen la identificación de mejoras al producto y al proceso de fabricación, basados en el análisis de tendencias y evaluación de riesgos.

**5.9.1.2** No se permite la agrupación de productos independientemente de que durante su producción se empleen procesos y equipos similares.

**5.9.2** Debe existir un procedimiento para llevar a cabo la RAP que contenga los objetivos para determinar y justificar las áreas seleccionadas en la revisión, así como la posible extensión de la revisión.

El formato de la revisión anual del producto se especifica en el Apéndice B normativo adjunto a la presente Norma.

**5.9.2.1** Los resultados de la revisión Anual de producto deben ser evaluados y determinar si debe llevarse a cabo alguna acción correctiva y/o una revalidación. Las razones para realizar dichas medidas correctivas deben estar documentadas. Las medidas que se determinen deben ser completadas de manera oportuna y eficaz.

#### **5.10** Transferencia de tecnología.

**5.10.1** La Transferencia de Tecnología deberá tener un enfoque planificado y documentado, en el que se considere personal capacitado, requisitos de calificación y validación, sistemas de fabricación y control de calidad, y debe ser formalizada a través de un acuerdo técnico o protocolo según aplique.

### **6 Gestión de Riesgos de Calidad.**

**6.1** El establecimiento debe contar con un Sistema de gestión de riesgos de calidad que asegure de forma científica y sistemática las acciones para identificar, mitigar y controlar las potenciales fallas en los sistemas, operaciones y procesos que afecten la calidad de los productos.

**6.2** La metodología para el Análisis de Riesgo en los sistemas, las operaciones y los procesos deberán estar sustentados en herramientas de análisis comprobadas que aseguren la gestión efectiva y lógica de las prioridades y estrategias para la gestión orientada al sistema de calidad.

**6.3** Debe existir un conjunto de procedimientos que evidencie la implementación, capacitación y calificación del personal encargado del Sistema de Gestión de Riesgo de Calidad y su aplicación.

**6.4** Las valoraciones de riesgo realizados deberán ser documentados de forma tal que sean la base para la elaboración del PMV, así como la evidencia técnica para las desviaciones y cambios críticos de sistemas, operaciones y procesos y ser el soporte de evaluación de Acciones Preventivas y Correctivas.

**6.5** Deberá existir un método eficiente de comunicación que asegure que el análisis y acciones documentadas en la Metodología de Riesgo es del conocimiento de la organización como parte del Sistema de Gestión de Calidad.

**6.6** Se deberá establecer un ciclo de vida para la verificación continua del resultado del proceso de Gestión de Riesgos de Calidad que garanticen su vigencia y la robustez del Sistema de Gestión Calidad.

**6.7** Para la implementación de la Gestión de Riesgos de Calidad podrá consultarse la siguiente dirección electrónica <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Establecimientos%20y%20productos%20biologicos/CertificadoBuenasPracticasFabricacion.aspx>, donde están disponibles en idioma español para su consulta el Anexo 20 de la Guía para las BPF de medicamentos de la PIC/S.

### **7. Personal.**

#### **7.1** Generalidades

**7.1.1** Es responsabilidad del fabricante contar con el número suficiente de personal calificado para llevar a cabo todas las actividades requeridas para la fabricación de fármacos. El personal debe recibir inducción en BPF desde su contratación, estar entrenado en las actividades que va a realizar y continuamente capacitado.

**7.1.2** El personal que participa en cualquier aspecto de la fabricación con impacto en la calidad del producto debe contar con el perfil requerido y ser continuamente capacitado y calificado.

**7.1.2.1** Además de la capacitación básica en la teoría y práctica en el sistema de gestión de calidad y en las BPF, el personal de reciente contratación debe recibir una capacitación adecuada previa a la ejecución de las tareas que le sean asignadas.

**7.1.2.2** El personal que trabaje en zonas con riesgo de contaminación, como las zonas limpias o zonas donde se manejen sustancias muy activas, tóxicas, infecciosas o sensibilizantes, debe recibir formación específica.

**7.1.3** Debe existir un organigrama, autorizado y actualizado, en el que se establezcan claramente los niveles de autoridad y las interrelaciones de los diferentes departamentos o áreas. Las responsabilidades deberán estar claramente indicadas en la descripción del puesto.

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

**7.1.5** El Responsable sanitario es responsable de la calidad del producto, de manera conjunta con la máxima autoridad de la organización tiene la responsabilidad de asegurar que se cuenta con un Sistema de Gestión de Calidad. El Responsable sanitario debe tener la formación académica, conocimiento y experiencia suficiente para la toma de decisiones en aspectos de BPF.

#### **7.1.6** Delegación de funciones.

El Responsable sanitario puede designar por escrito a la(s) persona(s) que atenderá(n) diversas tareas cuando éste se encuentre ausente o bajo circunstancias especiales por ejemplo proyectos concurrentes, carga de trabajo, entre otras.

La(s) personas designadas tendrán que cumplir con los requisitos establecidos en las disposiciones jurídicas aplicables para responsables sanitarios.

El equivalente al Responsable Sanitario en plantas instaladas fuera del país es la Persona Autorizada, Director Técnico o Representante de la Unidad de Calidad.

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

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

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

### **7.2** Gestión de Recursos.

#### **7.2.1** Generalidades

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

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

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

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

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

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

**7.2.7** Los responsables de las unidades de producción y calidad deben ser profesionales en el área farmacéutica, química y/o biológica, autorizados para ejercer en términos de las disposiciones jurídicas aplicables. El responsable de la unidad de calidad debe cumplir las disposiciones aplicables a los responsables sanitarios.

#### **7.3** El responsable de la Unidad de Fabricación debe:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**7.5** Consultores.

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

Deben mantenerse registros en los que figure el nombre, la dirección, las calificaciones, y el tipo de servicio suministrado por estos consultores.

**7.6** Higiene y Seguridad.

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

**7.6.2** Todo el personal debe someterse a examen médico en el momento de su incorporación. Es responsabilidad del fabricante asegurarse de que se pongan en conocimiento del personal, los estados de salud que puedan tener un impacto sobre la calidad de los productos. Tras el primer examen médico, deben realizarse otros, siempre que sea necesario para el trabajo y la salud del personal. El personal que realice inspecciones visuales debe someterse a estudios de agudeza visual periódicos.

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

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

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

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

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

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

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

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

**7.6.11** El personal debe evitar el contacto directo con los productos intermedios y/o fármacos.

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

## **8. Instalaciones y equipo.**

### **8.1 Generalidades.**

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

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

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

**8.1.4** 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) de productos penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, hormonales esteroideos de los grupos andrógenos, estrógenos y progestágenos, deben ser completamente independientes y autocontenidas.

**8.1.4.1** Los productos inmunosupresores que demuestren que no tienen alta actividad farmacológica o alta toxicidad, podrán ser fabricados en áreas comunes, previa autorización de la Secretaría, la cual se basará en la valoración del riesgo de los productos, implementación de precauciones específicas para el manejo común de productos, fabricación por campaña y la validación de limpieza correspondiente.

**8.1.5** Las áreas de fabricación deberán clasificarse y cumplir con los criterios establecidos en el apéndice normativo A.

**8.1.6** Deben establecerse e implementarse controles adecuados para prevenir la contaminación cruzada de personal y materiales.

**8.1.7** Si el fármaco, materiales o producto intermedio tienen especificaciones microbiológicas, las instalaciones deben ser diseñadas de tal manera que limite la exposición a contaminantes microbiológicos.

### **8.2 Instalaciones.**

#### **8.2.1 Consideraciones.**

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

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

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

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

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

#### **8.2.2** Áreas de producción.

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

**8.2.2.2** El diseño y ubicación de las áreas debe ser tal que el flujo de personal, insumos, producto en proceso, producto terminado y desechos se efectúe en orden lógico y secuencial de acuerdo al proceso de fabricación; evitando flujos cruzados, minimizando el riesgo de mezclas, confusiones, omisiones de etapas, contaminación al producto y considerando los niveles de limpieza adecuados.

**8.2.2.3** Se debe demostrar que el tamaño y número de áreas está acorde a la capacidad de fabricación, equipos, diversidad de productos y tipo de actividades que se realicen en cada una de ellas evitando mezclas, confusiones, omisiones de etapas y contaminación.

**8.2.2.4** El diseño de las áreas de fabricación de etapas finales debe contemplar cuartos para el acceso de personal, cambio de ropa de acuerdo a la clasificación del Apéndice normativo A.

**8.2.2.5** Las tuberías deben estar identificadas, de acuerdo al código de la norma correspondiente vigente y en los casos en que aplique la dirección del flujo.

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

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

**8.2.2.8** Deben contar con áreas para el almacenamiento de los accesorios de surtido o muestreo de materias primas y accesorios de los equipos de fabricación. Las áreas deben mantener dichos accesorios en las mismas condiciones sanitarias de acuerdo al área en la que se utilizan.

**8.2.2.9** Deben contar con áreas o gabinetes específicos para guardar herramientas propias del área, sustancias o materiales requeridos para el mantenimiento de los equipos de fabricación. Dichas áreas o gabinetes deben cumplir con las mismas condiciones de limpieza del área en la que se encuentran los equipos.

**8.2.2.9.1** Para el caso de herramientas o materiales que se usan para mantenimiento o reparación de los equipos, que no sean propias del área, debe existir un procedimiento de limpieza para su introducción al área.

**8.2.2.10** En instalaciones multiproducto debe de contarse con áreas separadas para cada uno de los procesos de fabricación simultáneos; en caso de procesos en los que se efectúen más de una operación unitaria de manera continua debe efectuarse la valoración de riesgo y justificar con ésta el diseño de las áreas.

**8.2.2.11** Las áreas donde se realiza el muestreo y/o pesado de materias primas deben ser definidas y evitar mezclas, confusiones y contaminación cruzada, así como conservar las especificaciones de las mismas.

**8.2.2.12** Se debe contar con un área específica para órdenes surtidas que asegure la calidad de los insumos.

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

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

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

**8.2.2.16** El sistema HVAC debe estar diseñado y conformado de acuerdo a las consideraciones mínimas establecidas en la FEUM de forma que le permita cumplir con la clasificación del área requerida de acuerdo al Apéndice Normativo A.

**8.2.2.17** Deben contar con un sistema de monitoreo de las variables críticas en cumplimiento con lo establecido en la FEUM y el Apéndice Normativo A.

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

**8.2.2.19** La producción de cualquier otro tipo de productos que no se consideren fármacos o intermedios para la producción de un fármaco como por ejemplo herbicidas y pesticidas, no debe realizarse en instalaciones autorizadas para la producción de fármacos.

**8.2.2.20** Las áreas de producción que requieran condiciones de ambiente controlado deberán clasificarse con base en el Apéndice Normativo A.

**8.2.2.21** Por las características o naturaleza del producto o proceso se requiere una condición de temperatura de HR distinta a las establecidas en el Apéndice Normativo A, deberá justificarse en la documentación técnica relacionada.

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

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

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

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

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

**8.2.3.3** Deben contar con un área de embarque que asegure la conservación de las propiedades de los fármacos e intermedios.

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

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

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

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

**8.2.4.1.1** Deben contar con sistema de inyección y extracción de aire a fin de contar con presión positiva respecto al medio ambiente externo.

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

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

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

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

**8.2.4.5** Debe contar con un área específica para las muestras de retención de producto terminado que cumpla con las condiciones preestablecidas de almacenamiento.

**8.2.4.6** Debe contar con un área específica e independiente para el manejo de muestras para análisis de fármacos, producto en proceso y producto terminado considerados como de alto riesgo.

**8.2.4.7** Se consideran fármacos o intermedios de alto riesgo a los penicilínicos, cefalosporínicos y hormonales esteroideos de los grupos andrógenos, estrógenos y progestágenos; así como aquellos fármacos de alta actividad farmacológica o alta toxicidad.

**8.2.5** Áreas auxiliares.

**8.2.5.1** Las áreas destinadas al servicio médico y comedores deben estar separados de áreas de fabricación.

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

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

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

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

**8.2.5.6** Se debe contar con áreas para el aseo del personal, éstas deben estar separadas de las áreas de producción, deben tener sanitarios y duchas, las regaderas deben contar con agua caliente y fría.

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

**8.2.5.8** Deben existir procedimientos escritos para el uso de raticidas, insecticidas, fungicidas y agentes fumigantes, de limpieza y desinfección para impedir la contaminación de equipos, materias primas, material de envasado/etiquetado, intermedios y fármacos.

**8.3** Equipo.

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

**8.3.2** Se debe establecer un sistema de identificación que permita visualizar el estado de limpieza y el contenido del equipo.

**8.3.3** El equipo de producción sólo se debe utilizar dentro de su rango de operación calificado.

**8.3.4** Se debe establecer un sistema de identificación de los instrumentos críticos y equipos que permita conocer y verificar su estado de calificación o calibración actual.

**8.3.5** La ubicación de los equipos de fabricación no debe obstaculizar los movimientos del personal ni las rejillas del sistema de ventilación. Deben facilitar el flujo de materiales, asegurar el orden de los procesos para controlar el riesgo de confusión o mezcla de alguna etapa del proceso.

**8.3.5.1** Cuando el equipo requiera ser instalado en un espacio abierto, éste debe proveer la protección adecuada al proceso de producción, esto aplica principalmente a sistemas cerrados o de contención.

**8.3.6** Los sistemas de control deben estar en lugares accesibles y ser acordes con la clase de área en la cual será operado.

**8.3.7** Los materiales que se consideren para el diseño y construcción de los equipos de fabricación y los accesorios que estén en contacto directo con el fármaco no deben alterar las características y la calidad de éste o sus intermedios.

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

**8.3.9** Se deben utilizar equipos cerrados o de autocontención siempre que sea posible, cuando se requiera utilizar equipos abiertos o por necesidades del proceso un equipo cerrado debe abrirse deben de tomarse las medidas necesarias que eviten el riesgo de contaminación.

**8.3.10** El equipo de fabricación obsoleto debe ser removido de las áreas de producción.

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

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

**8.3.13** Los equipos de fabricación, sus accesorios, utensilios y todas las tuberías deben limpiarse y mantenerse de acuerdo con procedimientos escritos que detallen las actividades a realizar para que ésta sea reproducible y efectiva.

**8.3.14** Se debe establecer la vigencia de la limpieza de un equipo o utensilio con base en estudios de validación.

**8.3.15** Cuando se fabrique en campañas, se deben establecer los intervalos de limpieza de equipos y utensilios de producción que prevengan la contaminación o el desarrollo de contaminantes.

**8.3.16** Los equipos no dedicados deben limpiarse entre la fabricación de diferentes productos.

**8.3.17** Se deben definir mediante estudios de validación los niveles de aceptación de trazas de producto o sus intermedios, los agentes de limpieza.

**8.3.18** Los procedimientos de limpieza deben incluir:

**8.3.18.1** Área y puesto del responsable de la limpieza de los equipos.

**8.3.18.2** Periodo de limpieza y/o sanitización.

**8.3.18.3** Una descripción completa de los métodos y materiales, incluyendo la disolución de los agentes de limpieza utilizados para limpiar el equipo.

**8.3.18.4** Instrucciones para el montaje y desmontaje de cada elemento del equipo para asegurar una limpieza adecuada.

**8.3.18.5** Instrucciones para la remoción o destrucción de identificación del lote anterior.

**8.3.18.6** Instrucciones para evitar la contaminación de los equipos limpios, antes de su uso.

**8.3.18.7** Verificación de la limpieza de los equipos de fabricación antes de su uso.

**8.3.18.8** Establecer el tiempo máximo que puede transcurrir entre el término del proceso y la limpieza del equipo.

**8.4** Sistemas críticos.

**8.4.1** El sistema de purificación y distribución de agua para la fabricación de fármacos, cuando aplique, debe ser diseñado, construido y mantenido para asegurar la calidad requerida del agua, de acuerdo con la FEUM.

**8.4.1.1** El agua potable, debe cumplir con lo establecido en la FEUM y la NOM-127-SSA1 vigente.

**8.4.2** Los sistemas de aire deben ser diseñados, construidos y mantenidos de acuerdo con la FEUM, para asegurar la clasificación requerida en el Apéndice Normativo A.

**8.4.2.1** Los correspondientes a clase ISO 5, 6 y 7 deben contar como mínimo con filtros terminales HEPA de 99.97% de 0.3  $\mu\text{m}$ . En el caso de clase ISO 8 deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 95% y para clase ISO 9 deben contar como mínimo con filtros de eficiencia de 85%.

## **9. Calificación y validación**

### **9.1 Generalidades.**

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

La validación de procesos no es un evento puntual en el tiempo, sino que involucra un enfoque relacionado al ciclo de vida del producto, el cual debe considerar que la variabilidad es una característica intrínseca de los procesos de producción; conocer esta variabilidad, controlarla y analizar el impacto en la calidad de los fármacos debe conducir a los procesos de mejora continua.

### **9.2 Impacto de la validación.**

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

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

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

### **9.4 PMV.**

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

**9.4.2** El PMV debe contener:

**9.4.2.1** Política de validación.

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

**9.4.2.3** Responsabilidades.

**9.4.2.4** Comité de validación.

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

**9.4.2.6** Formatos a emplearse para los protocolos y reportes.

**9.4.2.7** Definir la matriz de capacitación y calificación.

**9.4.2.8** Control de cambios.

**9.4.2.9** Referencia a documentos aplicables.

**9.4.2.10** Métodos analíticos.

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

**9.4.2.12** Sistemas críticos.

**9.4.2.13** Equipos de fabricación.

**9.4.2.14** Procedimiento o métodos de limpieza.

**9.4.2.15** Procesos fabricación.

**9.4.2.16** Mantenimiento del estado validado.

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

### **9.5 Protocolos de calificación y validación.**

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

**9.5.1** Estos protocolos deben incluir los parámetros de proceso que pueden afectar los atributos de la calidad del fármaco.

**9.5.2** Se deben especificar los intervalos de aceptación de cada parámetro crítico del proceso de fabricación de rutina.

**9.5.3** Se deben especificar el número de repeticiones para el estudio de calificación o validación.

**9.5.4** Se debe establecer el tipo de validación que se llevará a cabo, que podrá ser prospectiva o concurrente.

### **9.5.5 Reportes de calificación y validación.**

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

### **9.6 Calificación.**

La calificación se debe efectuar mediante las siguientes cuatro etapas consecutivas:

**9.6.1** Deben contar con calificación de diseño basada en los requerimientos de usuario, donde se verifica que el diseño de instalaciones, equipos y sistemas críticos es adecuado para el uso al cual están destinados.

**9.6.2** Deben contar con calificación de instalación con base a los requisitos del fabricante, en la cual se verifica que los equipos y sistemas instalados cumplen con el diseño aprobado y las recomendaciones del fabricante/o requerimientos de usuario.

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

**9.6.4** Deben contar con calificación de desempeño que demuestre que los equipos y sistemas críticos conectados entre sí funcionan de manera efectiva y reproducible en condiciones de uso rutinario, para un proceso determinado y especificaciones aprobadas.

**9.6.5** Para continuar con la siguiente etapa de calificación deben concluir satisfactoriamente la precedente. Podrán iniciar la siguiente etapa, sólo cuando demuestren que no existen desviaciones críticas y haya una evaluación documentada de que no hay un impacto significativo en la siguiente etapa.

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

**9.6.5.2** Los estándares utilizados deben ser rastreables a un patrón certificado.

**9.6.5.3** Se deben mantener registros de las calibraciones.

**9.6.5.4** Los instrumentos que no cumplan la calibración no deben ser utilizados en ninguna parte del proceso.

**9.6.5.5** Las desviaciones de los estándares de calibración en instrumentos críticos deben ser investigados para determinar si éstos pudieron haber impactado en la calidad de los intermedios o fármacos fabricados en ese equipo desde la última calibración satisfactoria.

**9.7** Calificación del sistema HVAC y/o de ventilación.

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

**9.8** Calificación de sistemas de agua.

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

**9.9** Validación de procesos.

**9.9.1** La validación de los procesos debe realizarse con un enfoque de gestión de riesgos para la calidad.

**9.9.1.1** Debe establecerse un sistema de captura del conocimiento del proceso a lo largo de todo el Ciclo de Vida del Producto.

El enfoque debe soportarse científicamente, de acuerdo a las características del proceso y su control debe ser demostrable por parte del fabricante.

**9.9.2** Etapas de validación de proceso.

La validación de procesos consta de tres etapas dentro del ciclo de vida del producto:

**9.9.2.1** Diseño del proceso (Etapas 1).

**9.9.2.1.1** Con base en métodos y principios sólidamente científicos, incluyendo las BPD, deben definirse los procesos de fabricación y sus registros de control.

**9.9.2.1.2** En esta etapa debe definirse la estrategia para el control del proceso, la cual debe documentarse. Esta debe incluir la calidad de los materiales, el monitoreo de los parámetros Críticos del Proceso y de los Atributos Críticos de la Calidad que se han identificado, incluyendo los resultados obtenidos durante la ejecución del protocolo de la transferencia de tecnología.

**9.9.2.1.3** Los registros planeados para Producción y Control que contiene los límites operativos y la estrategia total de control deberán ser confirmados en la siguiente etapa.

### **9.9.2.2 Calificación del proceso (Etapa 2).**

Esta etapa puede efectuarse con enfoque prospectivo o de liberación concurrente, y consta de dos elementos:

#### **9.9.2.2.1 Diseño de las instalaciones y calificación de equipos y servicios.**

##### **9.9.2.2.1.1 Las instalaciones, equipos y servicios deben estar calificados.**

**9.9.2.2.1.2** Cada uno de estos elementos puede calificarse con planes individuales o todos juntos con un plan general.

#### **9.9.2.2.2 Calificación del Desempeño del Proceso.**

**9.9.2.2.2.1** En esta etapa deben definirse y confirmarse las condiciones de fabricación. Es la combinación, con el proceso de fabricación para la producción de lotes comerciales, de todos los elementos previamente calificados que lo integran, incluyendo al personal entrenado, los procedimientos de control, y los insumos.

**9.9.2.2.2.2** Se deben establecer métodos objetivos de medición aplicando herramientas estadísticas.

**9.9.2.2.2.3** Durante esta fase deberán hacerse muestreos, pruebas adicionales y mayor escrutinio del desempeño del proceso de lo que sería típico en la producción comercial.

**9.9.2.2.2.4** El nivel de monitoreo y pruebas debe ser suficiente para confirmar la uniformidad de la calidad del producto en todo el lote.

**9.9.2.2.3** La calificación de procesos debe realizarse con lotes tamaño comercial, empleando al menos tres lotes consecutivos en un periodo de tiempo definido, los cuales deben aportar la cantidad suficiente de datos para demostrar que el proceso es capaz, estable y consistente.

**9.9.2.2.4** Los lotes producidos con este fin podrán ser comercializados si éstos cumplen con: todos los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación establecidos, las conclusiones son satisfactorias y las especificaciones de liberación previamente establecidas.

#### **9.9.2.2.5 Liberación Concurrente de los lotes de la calificación del proceso.**

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

**9.9.2.2.5.2** Ésta permite que aunque la validación con el mínimo de lotes necesario para completarla no se haya concluido, se puede hacer la liberación de estos si cumplen con todos sus Atributos Críticos de la Calidad.

**9.9.2.2.5.3** Los lotes fabricados bajo esta condición, podrán ser liberados y comercializados si éstos cumplen con: todos los requisitos de las BPF, los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación, las conclusiones satisfactorias del reporte de validación de cada lote y las especificaciones de liberación previamente establecidas.

**9.9.2.2.5.4** Cualquier reporte de no conformidad o evento proveniente de los clientes, debe ser investigado de manera inmediata para determinar la causa raíz y corregirla.

**9.9.2.2.5.5** Los lotes liberados de forma concurrente se deben incluir en el programa de estabilidades.

**9.9.2.2.5.6** La liberación concurrente de lotes de calificación de proceso no debe ser una práctica común en la validación de procesos.

### **9.9.2.3 Verificación Continua del proceso (Etapa 3).**

**9.9.2.3.1** Debe asegurarse de manera continua que el proceso permanece en un estado de control durante la fabricación comercial.

**9.9.2.3.2** Deben establecerse sistemas de control que detecten los cambios en la variabilidad de los procesos a fin de poder corregirlos de inmediato y llevarlos nuevamente a sus condiciones validadas de operación. Estos deben estar definidos en procedimientos que incluyan los datos a coleccionar, las frecuencias de colección, los cálculos y la interpretación de los resultados obtenidos, así como las acciones que de ellos se deriven. Cuando la naturaleza de la medición lo permita se deben aplicar herramientas estadísticas.

**9.9.2.3.3** La variabilidad también puede detectarse mediante la evaluación oportuna de las quejas relacionadas al proceso y al producto, reportes de producto no conforme, reportes de desviación,

variaciones de los rendimientos, revisión de los expedientes de los lotes, registros de recepción de insumos y reportes de eventos adversos.

**9.9.2.3.4** Toda esta información debe contribuir al mejoramiento continuo de los procesos.

**9.9.2.3.5** Una vez establecido el estado de calificación de un proceso, éste debe mantenerse mediante la definición de programas de mantenimiento preventivo para las instalaciones, equipos y servicios, así como para la calibración periódica de los instrumentos críticos de medición. Estos aspectos contribuirán también al mantenimiento del estado validado del proceso.

**9.10** Validación de limpieza.

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

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

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

**9.10.2.2** Las interacciones entre los diferentes agentes sanitizantes deben ser validados.

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

**9.10.4** Se deben validar los procedimientos de limpieza de las superficies que estén en contacto con el producto y debe dirigirse a aquellas etapas del proceso donde la contaminación o arrastre de materiales represente el mayor riesgo para la calidad del fármaco.

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

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

**9.10.7** El número de aplicaciones podrá incrementarse en función de la complejidad del proceso de limpieza a validar.

**9.10.8** Se deben utilizar métodos analíticos validados con la sensibilidad adecuada para detectar trazas o contaminantes.

**9.10.8.1** El límite de detección de cada método debe ser suficientemente sensible para detectar los límites de aceptación establecidos para las trazas del fármaco o contaminante.

**9.10.8.2** Se debe establecer el nivel de recuperación que el método es capaz de alcanzar.

**9.10.8.3** Los límites pueden establecerse con base en la actividad mínima farmacológica, toxicológica o fisiológica del fármaco.

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

**9.11.1** El protocolo de validación de limpieza debe describir los equipos, el procedimiento detallado de limpieza, materiales, niveles de limpieza aceptables parámetros a controlar, métodos analíticos, técnicas de muestreo e identificación de las muestras.

**9.12** El procedimiento de muestreo debe incluir, la técnica para recolectar la muestra, el material a utilizar, el tamaño de la superficie y puntos de muestreo.

**9.12.1** Los estudios de validación de limpieza y descontaminación de equipos debe contemplar la contaminación microbiológica o por endotoxinas para aquellos procesos donde esté especificado un nivel de cuenta microbiana o endotoxinas, particularmente aquellos fármacos utilizados en la fabricación de medicamentos estériles.

**9.12.2** Se debe establecer un programa periódico para la determinación de trazas de productos incluidos en la validación de limpieza.

**9.13** Validación de métodos analíticos.

**9.13.1** Los métodos analíticos no farmacopeicos deben validarse y debe considerarse para su validación al menos las siguientes características: especificidad, linealidad, exactitud, precisión, límite de detección, límite de cuantificación y robustez.

**9.13.2** Cuando se utilizan métodos farmacopeicos, se debe demostrar la aplicabilidad al producto, bajo las condiciones de operación del laboratorio.

**9.13.3** La calificación adecuada de los equipos de análisis se debe considerar antes de iniciar la validación de métodos analíticos.

#### **9.14** Validación de procesos asépticos.

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

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

#### **9.15** Validación de sistemas computacionales.

**9.15.1** Los sistemas computacionales que impactan en la calidad del producto e integridad de datos, deben estar validados.

**9.15.2** Deben contar con un inventario de todos los sistemas computacionales.

**9.15.3** Los sistemas computacionales deben considerar componentes de software, instrumentos, equipos e infraestructura de tecnología de la información, entre otros.

**9.15.3.1** Deben contar con un sistema de protección, integridad y respaldo de la información, los cuales deben determinarse basados en la documentación de evaluación de riesgos del sistema computacional. El acceso y legibilidad de los datos debe asegurarse durante todo el tiempo de retención.

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

**9.15.3.2.1** Se deben aplicar controles físicos y/o lógicos para restringir el acceso a usuarios con diferentes niveles de autorización. Los códigos de seguridad deben definirse de acuerdo a criterios predeterminados y ser modificados periódicamente.

**9.15.3.2.2** El Sistema debe bloquear un usuario después de una cantidad definida de intentos de ingreso fallido.

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

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

**9.15.3.3.2** En caso que se determine que un Sistema genera y mantiene datos electrónicos regulados, debe existir evidencia documental para asegurar su trazabilidad, fácil acceso e integridad de los mismos.

**9.15.3.4** Si efectúan captura de datos críticos manualmente debe haber una revisión adicional en la exactitud de los datos que puede ser realizada por una segunda persona o a través de un medio electrónico validado.

**9.15.3.5** Los datos deben ser protegidos por herramientas tales como copias de seguridad realizadas con las frecuencias definidas de acuerdo a un procedimiento.

**9.15.3.6** La capacidad para restaurar los datos, así como la integridad y la exactitud para su respaldo, deberá ser verificada durante la validación y ser monitoreados en forma periódica.

**9.15.3.7** Basado en un análisis de riesgo determinar la necesidad de que el sistema incluya un sistema de auditoría de datos, programada para registrar independientemente la fecha y hora de ingreso de los usuarios, así como las acciones de crear, modificar o eliminar registros electrónicos.

**9.15.3.7.1** El sistema de auditoría de los datos (también conocido con el tecnicismo en inglés como Audit trail) deberá prevenir la alteración y deberá estar disponible y convertible a un modo entendible, durante su periodo de retención, para proporcionar evidencia de la cadena de eventos.

**9.15.4** El proceso de validación debe abarcar todas las fases relevantes del ciclo de vida de acuerdo a la categoría y arquitectura del sistema, para asegurar la exactitud, integridad y consistencia en el desempeño previsto de los Sistemas Computacionales.

**9.15.4.1** La gestión de riesgos debe aplicarse al ciclo de validación completo, incluyendo las fases de planeación, especificaciones, pruebas, liberación del Sistema, mantenimiento y retiro del sistema.

**9.15.4.2** Los componentes de la infraestructura TI y cualquier instrumento o equipo relevante deben ser calificados.

**9.15.4.3** Para el proceso de validación, puede emplear las pruebas ejecutadas por el proveedor, sin embargo la aceptación de los registros de prueba entregados por el proveedor no deben substituir las pruebas de validación efectuadas en sus instalaciones, equipos y personal, tales como Plan de Validación, Requerimientos de Usuario, Análisis de Riesgo, Calificación de Desempeño, Reporte de Validación, entre otros.

**9.15.4.4** Si se emplea un Sistema centralizado en múltiples sitios, el proceso de validación debe incluir la verificación de los procesos ejecutados a través del Sistema en cada sitio individual.

**9.15.5** Deben contar con una matriz de trazabilidad donde se documenten las múltiples etapas de especificaciones (incluyendo las revisiones) y las pruebas una vez que se han cumplido de manera satisfactoria.

**9.15.5.1** Todo cambio a un Sistema computacional debe realizarse de acuerdo al sistema de control de cambios, incluyendo configuraciones de Sistema, deben aplicarse de acuerdo a un proceso predefinido y controlado que comprenda la definición del impacto del cambio y las actividades de verificación resultantes, incluyendo pruebas regresivas

**9.15.5.2** Deberán implementarse Procedimientos de control, que aseguren la revisión de la auditoría de datos de forma regular; la frecuencia y el método serán determinados, de acuerdo al riesgo.

**9.15.5.3** Los sistemas con la funcionalidad de auditoría de datos deben emitir información que permita verificar si algún dato ha sido alterado desde su ingreso original.

**9.15.5.4** Si los datos son transferidos a otro formato de datos o sistema, la validación debe incluir la revisión de que los datos no sean alterados en valor y/o definición durante el proceso de migración

**9.15.6** Para firmas electrónicas:

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

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

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

**9.15.6.4** Las firmas electrónicas deberán estar enlazadas a sus respectivos registros electrónicos que aseguren que las firmas no han sido alteradas, copiadas o de alguna manera, transferidas a un registro electrónico para ser falsificadas por medios ordinarios.

**9.15.6.5** En caso que la firma electrónica sea realizada mediante tokens o dispositivos biométricos, el sistema deberá asegurar que no puede emplearlo otra persona y que se han implementado medidas de control necesarias.

**9.15.6.6** Si las firmas electrónicas se utilizan en los documentos, deben ser autenticadas y seguras.

**9.16** Mantenimiento del estado validado.

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

**9.16.2** Cuando un cambio significativo afecte la calidad o características del fármaco, debe llevarse a cabo una nueva validación.

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

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

## **10. Sistemas de producción**

## **10.1 Generalidades.**

**10.1.1** Los fármacos o principios activos pueden ser obtenidos por procesos de fabricación tales como la síntesis química o enzimática, extracción, cultivo celular, fermentación, obtenidos de fuentes naturales, o por combinación de estos procesos.

**10.1.2** La fabricación de fármacos o principios activos que se elaboran por los procesos señalados en el punto anterior deben seguir lo establecido en esta Norma.

**10.1.3** El establecimiento que se dedique a la fabricación de intermedios que se incorporen como un fragmento estructural característico de un fármaco; deberá distinguir y justificar técnicamente, la etapa de proceso en la que se define la estructura y propiedades químicas de la molécula.

**10.1.3.1** A partir de la etapa en la que quede definida la estructura y propiedades químicas de intermedio y/o fármaco deben seguir lo establecido en esta Norma.

## **10.2 Control de insumos.**

### **10.2.1 Generalidades.**

**10.2.1.1.** Debe haber procedimientos escritos para realizar la recepción, inspección, muestreo, identificación, almacenamiento, control, liberación y manejo de todos los insumos que se utilizan en la fabricación de los fármacos.

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

**10.2.1.2.1** Se debe contar con los certificados de análisis de los insumos emitidos por el fabricante.

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

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

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

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

**10.2.1.5.1** Se debe contar con un sistema para la identificación del estatus de cada lote (cuarentena, aprobado o rechazado).

**10.2.1.6** Antes de mezclar un insumo con un inventario ya existente, éste debe estar aprobado.

**10.2.1.7** Cuando se utilicen recipientes no dedicados para el almacenamiento de insumos, se debe implementar un sistema para asegurar que no existe riesgo de contaminación cruzada. Este sistema puede incluir, validación de limpieza, calificación del proveedor, entre otras medidas.

**10.2.1.8** Se debe contar con un sistema de control de los tanques de almacenamiento de insumos líquidos de gran volumen que incluya el uso y codificación de líneas y válvulas.

**10.2.1.9** Se debe contar con un sistema que asegure que los insumos son utilizados bajo el criterio de Primeras Caducidades Primeras Salidas o Primeras Entradas Primeras Salidas. Debe justificarse y aprobarse la no utilización de este sistema para insumos que por su naturaleza son mezclados una vez aprobados.

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

**10.2.1.12** No podrán re-analizarse ni utilizarse insumos cuya fecha de vigencia o caducidad dada por el fabricante haya terminado.

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

**10.2.1.14** Los insumos de origen animal o en los que se utilicen para la fabricación, derivados de origen animal, deben presentar el certificado en el que se indique que están libres de riesgo de Encefalopatía espongiforme transmisible (por sus siglas en inglés, Transmissible Spongiform Encephalopathies), Encefalopatía espongiforme bovina (por sus siglas en inglés, Bovine Spongiform Encephalopathies), fiebre aftosa, leucosis bovina y otros que representan un riesgo para la salud,

independientemente de utilizar métodos de inactivación viral publicados por la Organización Mundial de la Salud.

#### **10.2.2 Recepción.**

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

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

**10.2.2.2.1** El nombre asignado por la compañía y la denominación internacional, cuando aplique.

**10.2.2.2.2** El número de lote interno.

**10.2.2.2.3** Cantidad y número de contenedores.

**10.2.2.2.4** El estatus.

**10.2.2.2.5** La fecha de caducidad o de reanálisis, cuando aplique.

#### **10.2.3 Muestreo.**

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

**10.2.3.1.1** Para el caso de materiales altamente tóxicos se podrá eximir del análisis sí el proveedor ha sido calificado y el material recibido cuenta con un certificado analítico. La evaluación en sitio del fabricante deberá realizarse periódicamente, la frecuencia deberá estar sustentada en una valoración del riesgo.

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

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

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

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

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

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

**10.2.3.2.5** Previa autorización de la Secretaría, el fabricante de fármacos podrá llevar a cabo una reducción en la frecuencia y/o en las pruebas analíticas para los insumos utilizados en la fabricación de los fármacos, el análisis al que se refiere este punto es el realizado en el país, no se podrá reducir la frecuencia y pruebas analíticas en el análisis realizado por el fabricante.

**10.2.3.2.5.1** Para la reducción analítica de un insumo utilizado en la fabricación de un fármaco deberá someter a la Secretaría la siguiente información:

**10.2.3.2.5.2** Certificado de BPF vigente del sitio de fabricación del solicitante.

**10.2.3.2.5.3** Soporte de calificación del fabricante y del proveedor o proveedores involucrados en la cadena de suministro.

**10.2.3.2.5.4** Valoración de riesgo el cual contenga la justificación técnica y científica que sustente la solicitud de frecuencia y pruebas analíticas a reducir.

**10.2.3.2.5.5** Estudio estadístico realizado entre los resultados obtenidos por el fabricante y los obtenidos en México, con un mínimo de 20 lotes del insumo utilizado en la fabricación del fármaco, para demostrar que no existe diferencia estadísticamente significativa. Se deben incluir los certificados analíticos que sustenten los lotes del estudio.

#### **10.2.4 Almacenamiento de insumos.**

**10.2.4.1** Los insumos deben almacenarse en condiciones que eviten riesgos de contaminación cruzada, degradación o contaminación por el ambiente.

**10.2.4.2** Los insumos que sean almacenados en cajas, sacos o cualquier material que por su naturaleza represente un riesgo su resguardo, deben colocarse en tarimas y no estar directamente en contacto con el suelo.

**10.2.4.3** Cuando se justifique algunos materiales podrán almacenarse al aire libre siempre que esto no represente un riesgo de contaminación o degradación para el insumo y su identificación se mantenga legible.

#### **10.2.5 Surtido.**

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

**10.2.5.2** Los insumos deben ser pesados o medidos conforme a procedimientos escritos y los instrumentos utilizados deben estar calibrados y su exactitud y precisión corresponder al uso pretendido.

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

**10.2.5.3** Las cantidades a surtir deben ser verificadas antes de su uso en producción y corresponder a la orden de producción o envasado y etiquetado.

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

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

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

#### **10.3 Control de la producción.**

**10.3.1** Se debe establecer un sistema para asegurar el control de las etapas críticas del proceso de producción, algunas etapas podrán requerir de supervisión directa para su control.

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

**10.3.3** Cada lote de fármaco se debe controlar desde el surtido mediante la orden e instrucciones de producción.

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

**10.3.5** Todos los equipos y áreas utilizadas, deben ser identificados con los datos del producto, el número de lote y la etapa de producción o establecerse un sistema que evite riesgos de confusión o contaminación cruzada.

**10.3.6** Se deben establecer con base a historial, lotes de prueba o estudios de validación, los rendimientos esperados para las etapas de proceso que lo requieran.

**10.3.7** Se deben investigar las desviaciones a los rendimientos en las etapas críticas del proceso y determinar su impacto en la calidad del producto final.

**10.3.8** Se debe investigar cualquier desviación o fuera de tendencia al proceso de producción, clasificar dicha desviación y determinar las acciones correctivas o preventivas que correspondan.

**10.3.9** La adición y el orden de los insumos durante la fabricación debe realizarse y verificarse de acuerdo a las instrucciones de fabricación, en estas instrucciones se deben incluir los controles críticos de proceso y la frecuencia del monitoreo.

**10.3.10** Los controles en proceso se podrán realizar por el personal de producción, éstos deben registrarse en la orden de producción y ser parte del expediente del lote.

**10.3.11** Cuando un producto intermedio no es utilizado inmediatamente, se debe almacenar en condiciones validadas que aseguren su conservación.

**10.3.12** Se deben establecer procedimientos para el muestreo de producto en proceso, intermedio y fármaco, el número de contenedores a muestrear, y la cantidad e integridad de material tomado de

cada etapa, éstos deben estar basados en criterios estadísticos de variabilidad del componente, niveles de confianza, y la cantidad necesaria para análisis.

**10.3.13** Los procedimientos de muestreo no deben representar un riesgo de contaminación cruzada para el producto a muestrear o contaminación del y al medio ambiente.

**10.3.14** Mezcla de productos intermedios o fármacos.

**10.3.14.1** Se deben establecer los controles que aseguren la homogeneidad de la mezcla de lotes o fracciones de lotes de productos intermedios o fármacos. Sólo se podrán mezclar lotes o fracciones de lotes de productos intermedios o fármacos que cumplan con las especificaciones de calidad establecidas.

**10.3.14.2** Se debe documentar la mezcla de productos intermedios o fármacos asegurando la rastreabilidad de los lotes mezclados, asignando un nuevo número de lote a la mezcla resultante y que cumpla con las especificaciones de calidad establecidas.

**10.3.14.3** No se considera mezcla a las fracciones resultantes de una misma etapa de producción que se juntan para efectuar una etapa posterior de producción.

**10.3.14.4** La mezcla entre productos intermedios o fármacos fuera de especificación y aprobados no está permitida.

**10.3.14.5** El mezclado de productos intermedios o fármacos debe validarse cuando las características físicas como la distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, entre otras, sean críticas para el proceso en el que serán utilizados como la fabricación de formas farmacéuticas sólidas o suspensiones.

**10.3.14.6** Se deberá evaluar el impacto del mezclado en la estabilidad del producto intermedio o fármaco y si se requiere deberán realizarse estudios de estabilidad.

**10.3.14.7** Se debe establecer la fecha de caducidad o reanálisis del producto intermedio o fármaco con base en la fecha del lote o fracción más antigua utilizada en la mezcla.

**10.3.15** Control de la contaminación.

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

**10.3.15.2** En cada etapa del proceso, productos y materiales deben de ser protegidos de contaminación microbiana o de otro tipo.

**10.3.15.3** Se debe asegurar que en las operaciones posteriores a la purificación no se manejan otros fármacos simultáneamente en los mismos equipos o áreas.

**10.3.15.4** El remanente del producto, debe contar con un procedimiento para su manejo que considere como mínimo lo siguiente:

**10.3.15.4.1** Las características del remanente para ser incorporado en alguna etapa del proceso.

**10.3.15.4.2** En ningún caso se podrán utilizar estos remanentes para integrar o integrarse directamente al producto terminado.

**10.3.15.4.3** La rastreabilidad de cada uno de los remanentes.

**10.3.15.4.4** La disposición final de los remanentes, si aplica.

**10.4** Control de la producción de fármacos fabricados por cultivo o fermentación clásica.

**10.4.1** Generalidades.

**10.4.1.1** La fabricación de productos intermedios y fármacos fabricados por cultivo o fermentación implica condiciones y precauciones adicionales por el empleo de organismos vivos, sin embargo se aplican los mismos principios de BPF contenidos en esta Norma. En esta sección abordaremos los procesos que emplean microorganismos existentes en la naturaleza y/o modificados por métodos mutagénicos tradicionales, combinados con métodos físico-químicos para producir fármacos entre los que se encuentran productos de bajo peso molecular como los antibióticos, aminoácidos, vitaminas e hidratos de carbono. Las especificaciones y requerimientos de los procesos de biotecnología estarán establecidos en la Norma correspondiente.

**10.4.2** Cuando sea necesario se deben establecer controles de carga biológica, carga viral y/o endotoxinas en los insumos y en distintas etapas de la fabricación de los fármacos.

**10.4.3** Se deben establecer los controles en el proceso de producción que minimicen el riesgo de contaminación de los equipos, instalaciones y medio ambiente.

**10.4.4** Se deben establecer controles adecuados en todas las etapas de fabricación para asegurar la calidad del producto intermedio y/o del fármaco. Los pasos previos a la etapa de cultivo celular/fermentación, como lo es la preparación de un vial del banco celular para su uso en la fabricación, debe efectuarse bajo los controles del proceso adecuados.

**10.4.5** Debe contarse con la caracterización fenotípica de los bancos maestros y/o de trabajo.

**10.4.6** Debe documentarse el origen e historia de los bancos celulares.

**10.4.7** Debe documentarse la información sobre estabilidad genética de los bancos celulares.

**10.4.8** Se debe demostrar la pureza de los bancos celulares mediante controles que demuestren que están libres de agentes microbianos adventicios y de contaminantes celulares.

**10.4.9** Se deben conservar los registros de uso de los viales de los bancos celulares y de las condiciones de almacenamiento.

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

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

**10.4.12** El acceso a los bancos celulares y/o lotes semilla debe estar restringido al Personal Autorizado.

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

**10.4.14** Los controles en los procesos de fermentación deben incluir al menos:

**10.4.14.1** Contar con un procedimiento para la inoculación y crecimiento del cultivo.

**10.4.14.2** Se deben monitorear los parámetros críticos durante el cultivo celular o fermentación, tales como pH, contenido de oxígeno, velocidad de agitación entre otros.

**10.4.14.3** Se debe monitorear el proceso de crecimiento celular y viabilidad.

**10.4.15** Se deben establecer procedimientos de cosecha.

**10.4.16** Se deben establecer procedimientos de purificación que eliminen células, residuos celulares y componentes provenientes de los insumos utilizados en la fabricación del fármaco.

**10.4.17** Fermentación.

**10.4.17.1** Se debe controlar la adición de los substratos celulares, soluciones amortiguadoras y gases en los procesos de fermentación para minimizar el riesgo de contaminación. Se deben utilizar preferentemente sistemas cerrados.

**10.4.17.2** Cuando un proceso tenga operaciones en ambientes abiertos, estas actividades se deben realizar en condiciones que garanticen la pureza del cultivo.

**10.4.17.3** El personal de producción debe ser capacitado en el manejo de los cultivos celulares y portar la indumentaria requerida de acuerdo al tipo de producto.

**10.4.17.4** Los equipos utilizados en el cultivo celular y fermentación deben limpiarse y esterilizarse con procedimientos validados.

**10.4.17.5** Si el proceso lo requiere los medios de cultivo se deben esterilizar antes de su uso en un proceso de fermentación.

**10.4.17.6** Se deben establecer procedimientos de limpieza y sanitización o esterilización de los equipos utilizados en el proceso de fermentación.

**10.4.17.7** Cuando se detecte un agente contaminante en los equipos utilizados en la fermentación, éste se debe identificar y mantener registro de estos eventos de contaminación.

**10.4.17.8** Cuando se utilicen equipos multiproducto se deben establecer controles que minimicen el riesgo de contaminación cruzada. En estos casos se deberá establecer la producción por campañas.

**10.4.17.9** Los parámetros críticos de operación (por ejemplo, temperatura, pH, velocidades de agitación, adición de gases, la presión) se deben controlar para garantizar la coherencia con el proceso establecido. El crecimiento celular, la viabilidad (para la mayoría de los procesos de cultivo de células), y, en su caso, la productividad también debe ser monitoreada. Los parámetros críticos pueden variar de un proceso a otro, y para la fermentación clásica, ciertos parámetros (de viabilidad celular, por ejemplo) podrán no ser supervisados.

**10.4.18** Cosecha, aislamiento y purificación.

**10.4.18.1** Las etapas de aislamiento y purificación deben validarse y realizarse en instalaciones y equipos diseñados para minimizar los riesgos de contaminación.

**10.4.18.2** Se deben establecer procedimientos para las etapas de cosecha, aislamiento y purificación que aseguren la eliminación o inactivación del organismo productor, la eliminación de los desechos celulares y la eliminación de los componentes del medio de cultivo.

**10.4.18.3** Los equipos utilizados en estas etapas deben limpiarse y descontaminarse de acuerdo al proceso validado.

**10.4.18.4** Cuando un proceso tenga operaciones en ambientes abiertos, la purificación se debe realizar en áreas controladas para garantizar que se mantiene la calidad del fármaco.

**10.4.18.5** Si se utiliza un equipo para procesos multiproducto, para las etapas de purificación se deben establecer controles tales como el uso de resinas cromatográficas dedicadas o pruebas adicionales que minimicen el riesgo de contaminación.

**10.4.19** Remoción e inactivación viral, cuando aplique.

**10.4.19.1** Los procesos de remoción e inactivación viral deberán estar validados.

**10.4.19.2** La validación de estos procesos debe realizarse fuera de las áreas de fabricación.

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

**10.4.19.4** Para las etapas de inactivación y remoción viral las unidades manejadoras de aire deben ser dedicadas cuando el proceso se encuentre expuesto al ambiente.

**10.4.19.5** Debe existir un sistema para la clara identificación del producto sometido a remoción e inactivación viral- y de los que no han pasado por este proceso.

**10.5** Control de envasado.

**10.5.1** Se debe realizar el envasado de fármacos en áreas clasificadas conforme al Apéndice Normativo A.

**10.5.2** Los materiales del envase primarios de los productos intermedios o el fármaco no deben ser reactivos, aditivos, absorbentes, adsorbentes, de tal manera que puedan afectar la calidad de éstos.

**10.5.3** Los materiales impresos deben ser manejados por separado una vez que han sido destinados a una orden de envasado para minimizar el riesgo de contaminación cruzada.

**10.5.4** No deben envasarse simultáneamente dos o más productos diferentes en una misma área.

**10.5.5** Se debe realizar una conciliación de materiales impresos conforme a cada orden de envasado.

**10.6** Control del etiquetado.

**10.6.1** Se debe contar con procedimientos y registros para la recepción, identificación, muestreo, inspección, liberación, manejo y almacenamiento de las etiquetas y materiales de acondicionamiento.

**10.6.2** Materiales de acondicionamiento.

**10.6.2.1** Los materiales de acondicionamiento deben proteger al fármaco de la contaminación y el deterioro durante el almacenamiento y la trasportación.

**10.6.2.2** Si los envases son reutilizados, éstos deben limpiarse de acuerdo a procedimientos y las etiquetas previas eliminarse.

### **10.6.3 Control de etiquetas.**

**10.6.3.1** El acceso a las áreas de almacenamiento de etiquetas debe estar restringido a Personal Autorizado.

**10.6.3.2** Se debe realizar una conciliación de etiquetas conforme a cada orden de envasado.

**10.6.3.3** Se debe investigar y evaluar el impacto de cualquier diferencia en la conciliación de etiquetas. Las conclusiones deben ser aprobadas por la Unidad de Calidad.

**10.6.3.4** Las etiquetas sobrantes ya impresas con el número de lote o cualquier dato específico del lote o partida deben ser destruidas y tener evidencia de esta actividad.

**10.6.3.5** Las etiquetas obsoletas deben ser destruidas y tener evidencia de esta actividad.

**10.6.3.6** La operación de impresión de lote, caducidad u otros datos específicos en la etiqueta deben documentarse.

**10.6.3.7** Se debe realizar una verificación de los datos impresos en las etiquetas contra su especificación.

**10.6.3.8** Se debe incluir una etiqueta impresa en el expediente del lote del fármaco.

### **10.6.4 Acondicionamiento y etiquetado.**

**10.6.4.1** Deben existir procedimientos para las operaciones de acondicionamiento y etiquetado.

**10.6.4.2** Se debe efectuar el despeje de línea en las áreas de acondicionamiento y etiquetado, para asegurar que no existen materiales ajenos para la operación. Esta operación debe documentarse en el expediente del lote.

**10.6.4.3** Se deben implementar los controles para prevenir la contaminación cruzada en el acondicionamiento y etiquetado.

**10.6.4.4** Debe haber separación física en el acondicionamiento y etiquetado de diferentes lotes de fármacos o productos intermedios.

**10.6.4.5** Las etiquetas de los fármacos o productos intermedios deben indicar al menos el nombre o código identificador, el número de lote del producto, cantidad, fecha de caducidad o reanálisis y las condiciones de almacenamiento, así como el número de recipiente cuando aplique a varios recipientes del mismo lote o partida.

**10.6.4.6** Se deben establecer controles durante el proceso de acondicionamiento y etiquetado, éstos deben documentarse y los resultados deben formar parte del expediente del lote.

**10.6.4.7** Los envases de fármacos o productos intermedios que son transportados fuera del control del fabricante, se deben precintar de tal manera que si el precinto falta o ha sido forzado, se podrá poner en alerta al receptor considerando la posibilidad de que el contenido haya sido alterado.

### **10.7 Almacenamiento y distribución.**

**10.7.1** Se debe contar con instalaciones para almacenar los fármacos y productos intermedios en las condiciones adecuadas y cuando se requiera, contar con condiciones controladas de HR y/o temperatura. Se deben conservar registros de HR y/o temperatura cuando las condiciones de almacenamiento del fármaco o producto intermedio así lo especifiquen.

**10.7.2** Se deben asignar áreas separadas para el almacenamiento de fármacos y productos intermedios en cuarentena, rechazados, devueltos o retirados del mercado, a no ser que haya un sistema alternativo para impedir su uso no intencionado o no autorizado, antes de que se haya tomado una decisión sobre su destino final.

**10.7.3** Los fármacos y productos intermedios sólo pueden ser liberados para su distribución una vez que han sido aprobados por la Unidad de Calidad y liberados por el Responsable Sanitario o Persona que por escrito haya quedado designada.

**10.7.4** Los fármacos y productos intermedios se deben transportar de manera que no se vea afectada negativamente su calidad.

**10.7.5** Las condiciones especiales de almacenamiento o transporte para fármacos y productos intermedios deberán constar en la etiqueta.

**10.7.6** El fabricante debe asegurar que el transportista contratado para el envío de fármacos y productos intermedios conoce y sigue las instrucciones para un transporte y almacenamiento adecuados.

**10.8** Rechazo, reproceso, retrabajo, recuperación y devoluciones.

**10.8.1** Rechazo.

**10.8.1.1** Los productos intermedios y fármacos que no cumplan las especificaciones establecidas deben ser identificados y segregados para impedir su utilización indebida.

**10.8.1.2** Se deben investigar las causas y documentar el destino final de los productos intermedios y fármacos que no cumplan las especificaciones establecidas.

**10.8.1.3** Si como resultado de la investigación se determina que un producto intermedio o fármaco puede ser reprocesado o retrabajado, éstos se deben identificar claramente y cumplir al menos las condiciones indicadas en ésta.

**10.8.2** Reproceso.

**10.8.2.1** Se deben implementar los controles en proceso que aseguren que la etapa del proceso que se repite no afecta la calidad del producto intermedio o fármaco y que éste cumple las especificaciones establecidas.

**10.8.2.2** Si una etapa del proceso se repite con frecuencia, no se debe considerar como reproceso y deberá incluirse como una etapa más del proceso y documentarse conforme al sistema de control de cambios.

**10.8.2.3** La repetición de una reacción o la reincorporación a una etapa del proceso de un insumo que no haya reaccionado también se considera reproceso y deben establecerse los controles que aseguren que no afecta la calidad del intermedio o fármaco y que éste cumple las especificaciones establecidas.

**10.8.3** Retrabajo.

**10.8.3.1** Se debe asegurar que los lotes de fármaco sometidos a un retrabajo cumplen con las especificaciones de calidad establecidas y que su estabilidad no se verá afectada, deberá ser necesario realizar estudios de estabilidad.

**10.8.3.2** Se debe comparar el perfil de impurezas de un lote retrabajado contra los lotes producidos de manera regular para asegurar que éste se mantiene conforme a los límites establecidos.

**10.8.4** Recuperación de insumos.

**10.8.4.1** Se considera aceptable la recuperación de ciertos insumos utilizados en el proceso de fabricación de intermedios y fármacos, siempre que se asegure que estos insumos recuperados cumplen con las especificaciones establecidas para su reutilización en un nuevo proceso de producción y no afectan la calidad del producto intermedio o fármaco.

**10.8.4.2** Se consideran insumos que pueden ser sujetos a recuperación a los disolventes, reactivos, aguas madres, filtrados, entre otros.

**10.8.4.3** En el caso de la recuperación de disolventes se debe asegurar que éste cumple con las especificaciones de calidades establecidas antes de mezclarse con otros disolventes aprobados no recuperados o para ser utilizados en etapas de proceso.

**10.8.4.4** Se debe establecer un procedimiento para la utilización de insumos recuperados y registrarse en qué proceso están siendo utilizados.

**10.8.4.5** Disolventes y reactivos nuevos y recuperados se pueden combinar si se han realizado las pruebas correspondientes que demuestren su idoneidad para todos los procesos de fabricación en los que pueden ser utilizados.

## **11. Laboratorio de Control de Calidad**

### **11.1** Generalidades

**11.1.1** Las actividades de Control de Calidad comprenden la organización, documentación y procedimientos que garanticen que se lleven a cabo las pruebas cumpliendo las BPL, de acuerdo a los métodos y especificaciones vigentes, para que los insumos y productos no sean liberados para su uso o venta hasta que su calidad haya sido evaluada.

**11.1.2** Las unidades de calidad de los fabricantes de fármacos deben tener un laboratorio de control de calidad en correspondencia con el tipo de productos que fabrica. La Unidad de Calidad debe ser independiente y bajo la autoridad de una persona calificada.

**11.2** Deben existir procedimientos para la realización del muestreo, análisis, liberación, registro y resguardo de los datos generados en el laboratorio.

**11.3** El muestreo se debe realizar conforme al punto 10.2.3 de esta Norma.

**11.4** Se deben conservar muestras de retención de los fármacos en cantidad suficiente para la realización de dos análisis completos de acuerdo a la especificación autorizada.

**11.5** Las muestras de retención deben conservarse en las condiciones establecidas en el expediente hasta un año después de la fecha de caducidad o reanálisis del fármaco o hasta 3 años después de la completa distribución del lote, se utilizará el periodo que resulte más largo.

**11.6** Las muestras de retención se deben conservar en envases primarios y de acondicionamiento de las mismas características o equivalentes a las que se acondiciona el fármaco para comercializar.

**11.7** Las especificaciones y métodos de análisis deben corresponder a las indicadas en el EMSF.

**11.8** Las especificaciones de los fármacos y productos intermedios deben establecerse de acuerdo a estándares aceptados y estar en concordancia con el proceso de fabricación.

**11.9** Las especificaciones deben corresponder a la referencia estándar reconocida o cuando éstas no existan de acuerdo a las establecidas por el fabricante, las cuales deben incluir además: perfil y concentración de impurezas e identidad. Las impurezas pueden provenir del mismo proceso de fabricación o bien del proceso de degradación del fármaco o los intermedios.

**11.10** Se debe comparar de manera periódica el perfil de impurezas del fármaco y productos intermedios contra datos históricos o los perfiles establecidos en el expediente del fármaco, con la finalidad de detectar cambios en el proceso de fabricación, equipos o insumos utilizados en su fabricación.

**11.11** Si la especificación del fármaco incluye un control microbiológico, se deben establecer los límites de acción para la cuenta total microbiana, microorganismos patógenos y/o endotoxinas.

**11.12** Debe existir un procedimiento que indique las acciones a seguir en el caso de resultados analíticos fuera de especificaciones. Este procedimiento debe contemplar al menos el análisis de los datos, determinación de la existencia de un problema significativo que afecte el resultado obtenido, las acciones correctivas y preventivas y las conclusiones.

**11.13** Un nuevo análisis o muestreo debe determinarse después de haber realizado la investigación del resultado fuera de especificación.

**11.14** Las muestras tomadas deben tener una identificación que indique por lo menos: nombre, el número de lote, la fecha de muestreo, las condiciones de almacenamiento y los contenedores de los cuales han sido tomadas las muestras.

**11.15** Las soluciones reactivo, soluciones patrón y medios de cultivo deben ser preparados de acuerdo a un procedimiento, la FEUM y suplementos vigentes. Se debe establecer una fecha límite de uso para estas soluciones cuando aplique.

**11.16** La fecha de caducidad de los reactivos, soluciones patrón y medios de cultivo deberá ser indicado en la etiqueta junto con las condiciones de almacenamiento. Para las soluciones volumétricas se deberá indicar la fecha de valoración, concentración real e indicar la persona que lo preparó.

**11.17** Las sustancias de referencia primaria y secundaria 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.

**11.17.1** En el caso de sustancias controladas, éstas deben registrarse en el libro de control autorizado por la Secretaría.

**11.18** Las sustancias de referencia primaria o patrones primarios se pueden emplear sin analizar si son obtenidos de un proveedor reconocido nacional o internacional.

**11.19** Se puede obtener una sustancia de referencia primaria o patrón primario, cuando no se dispone de un patrón reconocido oficialmente, en este caso se deberá caracterizar esta sustancia y determinar claramente la identidad y pureza de éste.

**11.20** Las sustancias de referencia secundarias o patrones secundarios pueden determinarse a partir de un patrón primario, cada patrón secundario debe evaluarse periódicamente conforme a un procedimiento para asegurar su correcto uso.

**11.21** Los registros de los resultados de las pruebas deberán incluir al menos los siguientes datos:

**11.21.1** Nombre del producto, presentación y cuando aplique la concentración.

**11.21.2** Número de lote.

**11.21.3** Nombre del fabricante o proveedor.

**11.21.4** Referencias de las especificaciones y métodos analíticos.

**11.21.5** Resultados de las pruebas, incluyendo observaciones, cálculos, impresos de salidas de equipos.

**11.21.6** La fecha de realización de las pruebas.

**11.21.7** Que persona o personas realizaron las pruebas.

**11.21.8** La persona o personas que supervisaron las pruebas y cálculos.

**11.22** Los certificados de análisis de los fármacos deben contener al menos:

**11.22.1** El nombre del fármaco o producto intermedio cuando aplique, el grado, lote, fecha de liberación, fecha de caducidad o de reanálisis y las pruebas analíticas realizadas conforme a la FEUM o métodos internos, límites de aceptación, resultados y referencias utilizadas.

**11.22.2** Los certificados de análisis del fabricante deben incluir, nombre, dirección de la planta, teléfono, fecha de liberación, fecha de emisión y estar firmados por el Responsable Sanitario o su equivalente en el extranjero.

**11.22.3** Si el análisis es realizado por un establecimiento distinto al fabricante, éste debe incluir además el nombre, dirección y teléfono de este último.

**11.22.4** Cuando la realización de las pruebas se lleve a cabo por un laboratorio externo autorizado, el certificado de análisis debe incluir además la referencia del certificado de análisis emitido por el laboratorio externo.

**11.23** Se debe realizar la liberación de cada lote de fármaco por el Responsable Sanitario o Persona Autorizada con base a un procedimiento.

**11.24** Todas las pruebas de control en proceso deberán ser realizadas de acuerdo a los métodos aprobados por la Unidad de Calidad.

**11.25** Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana correspondiente o su equivalente.

**11.26** Se deben establecer fechas de caducidad o de reanálisis de los fármacos y productos intermedios con base en los estudios de estabilidad.

**11.27** Las fechas preliminares de caducidad o de reanálisis pueden estar basadas en estudios con lotes piloto, sin embargo deberán confirmarse con estudios de estabilidad en lotes escala industrial.

**11.28** Deben existir procedimientos para la limpieza, mantenimiento y operación de cada uno de los instrumentos y equipos del laboratorio analítico con los registros correspondientes.

**11.29** Se debe establecer un perfil de impurezas que describa las impurezas identificadas así como también las no identificadas presentes en un lote típico obtenido por un proceso de fabricación controlado bajo condiciones validadas. El perfil de impurezas debe incluir la identidad o alguna designación analítica cualitativa (por ejemplo, tiempo de retención), el rango de cada impureza observada y la clasificación de cada impureza identificada (por ejemplo, inorgánica, orgánica, disolvente). El perfil de impurezas depende del proceso de producción y el origen del fármaco. Cuando éste no se requiera, deberá estar científicamente justificado.

## **12. Retiro de Producto del Mercado**

**12.1.1** Se debe establecer un procedimiento para el retiro de producto del mercado, que indique en qué casos se tomará esta decisión y su justificación. Este procedimiento debe involucrar a los distribuidores de los fármacos y definir claramente las responsabilidades del fabricante y del distribuidor.

**12.1.2** El Responsable Sanitario debe designar a la persona responsable de gestionar el proceso de retiro de producto del mercado.

**12.1.3** Se debe informar a la Secretaría la decisión de retirar un producto del mercado, el informe debe contener:

**12.1.3.1** El Nombre del fármaco.

**12.1.3.2** Lote o lotes involucrados.

**12.1.3.3** Motivo.

**12.1.3.4** Cantidades.

**12.1.3.5** Distribuidores y fabricantes de medicamentos involucrados y fechas de distribución.

**12.1.3.6** Sitio de concentración del producto retirado.

**12.1.3.7** Disposición final.

**12.1.4** Cuando el motivo de retiro de producto del mercado represente un riesgo a la salud de la población, se debe establecer contacto inmediato con la Secretaría para determinar el alcance del proceso de retiro y las acciones conducentes que pueden incluir la notificación a autoridades internacionales.

**12.1.5** La efectividad del proceso de retiro del producto del mercado debe ser evaluada mediante simulacros, estableciéndose la frecuencia de éstos.

**12.2.6** El reporte final debe incluir una conciliación entre la cantidad distribuida y la cantidad recuperada, las acciones que deben tomarse para evitar la recurrencia.

### **13. Actividades subcontratadas**

#### **13.1** Fundamentos.

**13.1.1** Cualquier actividad incluida en esta norma que sea subcontratada debe estar definida, acordada y controlada para evitar imprecisiones que puedan dar como resultado un producto u operación de calidad insatisfactoria.

**13.1.2** Se debe formalizar en un acuerdo de calidad por escrito entre el agente contratante y el agente contratado que establezca claramente las responsabilidades de cada parte.

**13.1.3** El sistema de gestión de calidad del agente contratante debe reflejar claramente el modo en el que el Responsable Sanitario o persona que Autoriza la liberación de cada lote de producto contempla las actividades subcontratadas en su responsabilidad.

#### **13.2** Generalidades

**13.2.1** Todos los acuerdos para las actividades subcontratadas incluyendo cualquier modificación de tipo técnico u otros acuerdos que se propongan deberán estar en concordancia con la normativa vigente.

#### **13.3** Agente contratante

**13.3.1** El sistema de gestión de calidad del contratante debe incluir el control y la revisión de cualquier actividad subcontratada. El contratante es el último responsable de asegurar que hay procesos establecidos para asegurar el control de las actividades subcontratadas. Estos procesos deben incorporar los principios de la gestión de riesgos e incluir en particular:

**13.3.1.1** Previamente a las actividades subcontratadas, el contratante es responsable de evaluar la legalidad, idoneidad y la competencia del contratado para llevar a cabo con éxito las actividades subcontratadas. El contratante también es responsable de asegurar por medio del contrato que se siguen los principios y directrices de esta Norma.

**13.3.1.2** El contratante debe proporcionar al contratado toda la información y en su caso los conocimientos necesarios para realizar las operaciones contratadas correctamente de acuerdo con la normativa vigente del producto en cuestión.

**13.3.1.3** El contratante debe ser responsable de la revisión y evaluación de la documentación generada y de los resultados relacionados con las actividades subcontratadas.

#### **13.4** Agente contratado.

**13.4.1** El contratado debe ser capaz de realizar satisfactoriamente el trabajo encargado por el contratante, teniendo para ello instalaciones adecuadas, equipos, conocimiento, experiencia y personal competente.

**13.4.2** El contratado debe asegurar que todos los productos, materiales y conocimiento que le sean entregados son adecuados para su fin previsto.

**13.4.3** El contratado no subcontratará a un tercero ninguna parte del trabajo que le haya sido confiado con respecto al contrato sin que el contratante lo haya evaluado y aprobado previamente. Los acuerdos celebrados entre el contratado y cualquier tercero deberán garantizar que la información y conocimiento, incluida la de la evaluación de la idoneidad del tercero, estén disponibles de la misma manera que lo están entre el contratante original y el contratado.

**13.4.4** El contratado no deberá hacer cambios sin autorización fuera de los términos del contrato, que puedan afectar negativamente a la calidad de las actividades subcontratadas por el contratante.

**13.4.5** El contratado será informado que las actividades subcontratadas, incluyendo la revisión del contrato, pueden estar sujetas a inspección por parte de las autoridades competentes.

### **13.5** Contrato.

**13.5.1** El contratante deberá conservar o tener a su disposición, todos los registros relacionados con las actividades subcontratadas, tal como: registros de producción, análisis y distribución, así como las muestras de referencia. Cualquier dato importante para evaluar la calidad de un producto en caso de reclamaciones o sospecha de algún defecto, o para investigar en el caso de sospecha de producto falsificado debe estar accesible y especificado en los procedimientos pertinentes del contratante.

**13.5.2** El contrato debe describir claramente quién asume la responsabilidad de cada etapa de la actividad subcontratada, tal como: gestión de conocimiento, transferencia de tecnología y de metodología analítica, calificación y validación, cadena de suministro, subcontratación, calidad y adquisición de materiales, análisis y liberación de materiales, responsabilidad de la producción y controles de calidad (incluyendo controles en proceso, muestreo y análisis), liberación de producto intermedio, resguardo de expedientes.

**13.5.3** El contratante deberá conservar o tener a su disposición, todos los registros relacionados con las actividades subcontratadas, tal como: registros de producción, análisis y distribución, así como las muestras de referencia. Cualquier dato importante para evaluar la calidad del fármaco en caso de reclamaciones o sospecha de algún defecto, o para investigar en el caso de sospecha de producto falsificado debe estar accesible y especificado en los procedimientos pertinentes del contratante.

**13.5.4** El contrato debe permitir al contratante auditar las actividades subcontratadas, por medio del contratado o por subcontratados de mutuo acuerdo.

### **13.6** Servicios subcontratados.

**13.6.1** Todos los contratistas para servicios de producción, laboratorio de análisis, servicios a sistemas críticos y equipos que impactan la calidad del producto, deben ser evaluados y calificados como proveedores.

**13.6.2** Debe haber un procedimiento que describa los criterios para evaluar a los contratistas antes de ser aprobados.

### **13.7** Servicios a sistemas críticos y equipos.

**13.7.1** Se debe evaluar la formación académica, entrenamiento técnico y experiencia del personal que preste este tipo de servicios.

**13.8** No se consideran como subcontratación o maquila el cambio de sitio de fabricación de un fármaco.

## **14. Destrucción y destino final de residuos**

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

**14.2** Se debe dar aviso a las autoridades competentes del destino final de los mismos.

## **15. Distribuidores**

**15.1** Los distribuidores de fármacos deben contar con establecimiento que cumpla con esta Norma, la FEUM, sus suplementos y las disposiciones jurídicas aplicables.

**15.2** Los distribuidores deben asegurar que se mantiene la trazabilidad de cada lote del fármaco y deben contar al menos con la siguiente documentación:

**15.2.1** Orden de compra o pedido en original.

**15.2.2** Documentos que demuestren la posesión legal del fármaco para el flete o transporte.

**15.2.3** Factura original.

**15.2.4** Certificado o certificados de análisis originales firmados por el Responsable Sanitario o su equivalente en el extranjero. El certificado de análisis debe cumplir lo indicado en el punto 11.25 de esta Norma.

**15.2.5** Certificado de BPF de alguna agencia reconocida por COFEPRIS o el emitido por COFEPRIS.

**15.2.6** Documentos de la recepción del fármaco en sus instalaciones.

**15.3** Sistema de Gestión de Calidad.

**15.3.1** Los distribuidores deben documentar e implementar un Sistema de Gestión de Calidad conforme al punto 5 de esta Norma, con el alcance y las características que permitan el cumplimiento de las BPF y aseguren la calidad y pureza de los fármacos.

**15.4** Almacenamiento y reetiquetado.

**15.4.1** El almacenamiento de los fármacos debe realizarse conforme a lo indicado en el punto 10.7 de esta Norma.

**15.4.2** Se debe contar con un sistema documentado para el reetiquetado que establezca los controles necesarios para garantizar el cumplimiento de las BPF y que evite confusiones, mezclas, pérdidas de identidad o pureza y cualquier desviación que impacte la calidad del fármaco.

**15.4.3** Si el establecimiento realiza el trasvase del producto recibido se debe garantizar que los materiales utilizados son de las mismas características del envase original del fabricante.

**15.4.4** Si el material en el que se realiza el trasvase es de características diferentes al original del fabricante, se debe contar con estudios de estabilidad de acuerdo con las disposiciones jurídicas aplicables.

**15.4.5** Para el trasvase de fármacos se requiere contar con áreas de acuerdo al Apéndice Normativo A y contar con autorización de la Secretaría para la realización de esta actividad.

**15.5** Los distribuidores deben transferir a sus clientes toda la documentación e información recibida del fabricante, referente a la calidad del fármaco.

**15.6** El distribuidor debe proporcionar al cliente el nombre del fabricante original y los números de lote entregados.

**15.7** El distribuidor debe contar con la autorización legal del fabricante original para la comercialización del fármaco.

**15.8** Cuando los distribuidores no compren los fármacos directamente a los fabricantes originales, debe garantizar la trazabilidad del fármaco y contar con la documentación original requerida en este capítulo.

**15.9** Los distribuidores de fármacos deben contar con un registro de quejas, devoluciones y retiros de producto del mercado.

**15.10** Si derivado de una queja, devolución o retiro de producto del mercado se requiera contar con mayor información o hacerla extensiva a otros lotes de fármaco, se debe realizar una investigación conjunta con el fabricante o incluso con COFEPRIS.

**15.11** La documentación e información recabada derivada de una queja, devolución o retiro de producto debe resguardarse por el distribuidor y debe incluir cualquier respuesta del fabricante original.

**15.12** Los distribuidores deben cumplir con la parte correspondiente del punto 12 de esta Norma para el retiro de producto del mercado.

**15.13** Las devoluciones deben tratarse como se indica en el punto 5.8 de esta Norma.

## **16. Fabricación de fármacos para uso en estudios clínicos**

**16.1** La fabricación de fármacos en investigación para uso en estudios clínicos requiere de requisitos diferenciados en el cumplimiento de las BPF y esto se debe en buena medida a diversos factores como pueden ser información limitada sobre: su actividad y toxicidad, control limitado de operaciones de fabricación, falta de la validación del proceso de fabricación y materiales de envase primarios aun en prueba.

**16.2** Estos factores sin embargo no son limitantes para asegurar que los fármacos usados en investigación clínica cumplan las BPF y tengan las características de calidad esperadas.

**16.3** En este apartado se describen los requisitos diferenciados que deberán observarse en la fabricación de fármacos para uso clínico.

**16.3.1** Los fármacos ya existentes para uso en estudios clínicos se sujetarán al cumplimiento completo de esta Norma.

**16.4** Control de calidad.

**16.4.1** Debido a que el proceso de fabricación puede no estar validado, el control de calidad es relevante para asegurar que cada lote de producto en investigación cumple con las especificaciones establecidas.

**16.4.2** Se deben establecer las responsabilidades de control de calidad para evaluar los insumos utilizados en la fabricación de un fármaco en fase de investigación para asegurar que son adecuados y cumplen con las características de calidad esperadas.

**16.4.3** Podrá existir una Unidad de Calidad específica para los productos en investigación.

**16.4.4** Los insumos utilizados para la fabricación de fármacos en investigación para uso en estudios clínicos, podrán analizarse completamente o realizarse sólo el ensayo de identidad para su uso.

**16.4.5** En los casos en que se determine el uso de un insumo con la aceptación del certificado de calidad del fabricante, se deberá documentar y justificar este uso.

**16.4.6** Se deben conservar muestras de retención de los fármacos en investigación fabricados en cantidad tal que pueda comprobarse la calidad del mismo.

**16.4.7** Estas muestras deben conservarse en condiciones que aseguren su integridad y al menos dos años después de que se concluyó el estudio clínico en el que fue utilizado.

**16.4.8** Se debe establecer periodo de caducidad o de reanálisis para fármacos conocidos; para fármacos nuevos utilizados en etapas primarias de ensayos clínicos se tiene que asegurar sus características de calidad durante el tiempo del estudio.

**16.4.9** Controles de laboratorio.

**16.4.9.1** Los métodos analíticos desarrollados para evaluar un lote de fármaco para los ensayos clínicos podrían no estar validados, siempre y cuando se justifique científicamente.

**16.5** Documentación.

**16.5.1** Dentro del sistema de calidad establecido deben ser consideradas las políticas y directrices que apliquen a los fármacos en investigación, con la finalidad de que les aplique los principios básicos de BPF.

**16.5.2** Se deben establecer especificaciones, instrucciones y orden de producción para los insumos y fármaco, sin embargo éstas pueden cambiar durante el desarrollo del producto por lo que se debe asegurar que estos cambios se documentan y están disponibles en el historial del producto.

**16.5.3** Se deben tener instrucciones claras de cada etapa de producción, envasado y acondicionamiento.

**16.5.4** Se debe contar con un expediente del fármaco que deberá permanecer actualizado, asegurando la trazabilidad de los registros anteriores.

**16.5.5** El expediente del fármaco debe incluir especificaciones, referencia a los métodos analíticos utilizados, instrucciones de producción, envasado y acondicionamiento, control en proceso, etiquetas aprobadas, resultados de estabilidad, condiciones de almacenamiento y registros de distribución.

**16.5.6** El expediente debe conservarse al menos cinco años después de que se concluyó el estudio clínico en el que fue utilizado el producto.

**16.6** Personal.

**16.6.1** Debe existir un responsable de producción y un responsable de calidad que no dependan uno del otro.

**16.6.2** El personal que participa en la producción y control de los fármacos en investigación debe tener la experiencia necesaria para el manejo del fármaco en fase de investigación y estar familiarizado con los principios de las BPF.

## **16.7 Instalaciones y equipo.**

**16.7.1** La fabricación de fármacos en investigación de alto riesgo o de alta potencia estará sujeta a las condiciones autorizadas en la Licencia Sanitaria.

**16.7.2** Los equipos e instrumentos deberán ser incluidos en programas de mantenimiento, calibración y calificación.

**16.7.3** Los equipos utilizados en la fabricación a escala piloto deben estar limpios y deben ser adecuados a las operaciones a realizar.

**16.7.4** Los procedimientos de uso de los equipos y áreas deben garantizar que no existe riesgo para el personal que los utiliza y no representan una fuente de contaminación o contaminación cruzada para el producto a fabricar.

## **16.8 Producción.**

**16.8.1** Se deben establecer instrucciones específicas para la producción de estos fármacos. Estas instrucciones tendrán información sobre los insumos surtidos para la producción, equipos, instalaciones, operaciones, controles y observaciones científicas registradas durante la producción

**16.8.2** Los rendimientos esperados pueden variar y no será necesaria una investigación para justificar los rendimientos.

## **16.9 Validación.**

**16.9.1** Se debe validar el proceso de producción cuando se fabriquen lotes con fines comerciales.

**16.9.2** La validación de procesos para la fabricación de fármacos para uso en ensayos clínicos normalmente no se aplica. La combinación de controles, calibración y, en su caso, la calificación del equipo asegura la calidad del fármaco durante esta fase de desarrollo.

## **16.10 Liberación de productos en investigación.**

**16.10.1** Debe existir un sistema para la liberación de cada lote fabricado de un fármaco en investigación basado en la revisión del expediente de fabricación, controles en proceso, desviaciones o no conformidades.

**16.10.2** El dictamen de liberación debe ser avalado por una persona calificada.

**16.10.3** Los resultados fuera de especificaciones y desviaciones o no conformidades durante la fabricación deben ser investigados.

## **16.11 Envasado, etiquetado y distribución.**

**16.11.1** Los fármacos en investigación para uso en estudios clínicos deben ser envasados para protegerlos de la alteración, contaminación y daños durante el almacenamiento y envío.

**16.11.2** Deben tener procedimientos o instrucciones para el control del envasado, del etiquetado, y de las operaciones de distribución.

**16.11.3** La etiqueta del fármaco debe indicar que se trata de material en investigación.

## **16.12 Retiro de producto.**

**16.12.1** Debe existir un procedimiento para el retiro del producto en investigación para uso clínico que describa las responsabilidades de todos los integrantes de la cadena de suministro hasta llegar a la unidad que está utilizando el fármaco, éste debe incluir al fabricante, al patrocinador, al investigador, al monitor clínico y al responsable de la unidad de investigación.

**16.12.2** El fabricante y el patrocinador deben asegurar que todos los involucrados estén capacitados en este procedimiento.

## **17. Concordancia con normas internacionales y mexicanas**

Esta Norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

**17.1** EudraLex. Volume 4, Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Part II, Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. February 2010.

**17.2** Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Explanatory notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File. January 2011.



|             |   |                     |                |   |  |   |  |         |                               |   |
|-------------|---|---------------------|----------------|---|--|---|--|---------|-------------------------------|---|
| ISO-Clase 5 | Envasado/Llenado de principios activos estériles.   | 3 520 / 3520        | 29 / 29        | CONTINUO/<br>Durante todo el proceso de un lote | 1/m <sup>3</sup> y 1/ placa b y 1 / huella c | CONTINUO/<br>Durante todo el proceso de un lote | 15 Pa con respecto a cuartos adyacentes , aplicando un concepto de cascada d   | n.a.    | 18 °C a 25 °C<br>30 a 65 % HR | Overol, escafandra, googles cubrezapatos y guantes, estériles para área aséptica. |
| ISO-Clase 6 | Entorno de ISO-Clase 5  | 35 200 / 352 000    | 293 / 293      | c/ 6 meses                                      | 10/m <sup>3</sup> y 5/placa b y 5/huella c   | Diaria/Turno de producción                      | 15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada  | 20 a 50 | 18 °C a 25 °C<br>30 a 65 % HR | Igual que en ISO-Clase 5  |
| ISO-Clase 7 | Mezclado, homogenizado de principios activos estériles.<br>Extracción, purificación de fármacos obtenidos a partir de cultivos celulares/ fermentación. | 352 000 / 3 520 000 | 2 930 / 29 300 | c/ 6 meses                                      | 100/m <sup>3</sup> y 50/placa b              | Semanalmente                                    | >10 Pa   | 20 a 50 | 18 °C a 25 °C<br>30 a 65 % HR | Uniforme de planta limpio; cabello y barba/bigote cubierto, cubrebocas y guantes  |
| ISO-Clase 8 | Cuartos de aisladores.<br>Mezclado, homogenizado, envasado/llenado de principios activos No estériles   | 3 520 00 / n.a.     | 2 300 / n.a.   | c/ 6 meses                                      | 200/m <sup>3</sup> y 100/placa b             | Mensualmente                                    | >5 Pa<br>Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan polvos | 10 a 20 | 18 °C a 25 °C<br>30 a 65 % HR | Uniforme de planta limpio; cabello y barba/bigote cubierto, cubrebocas y guantes  |
| ISO-Clase 9 | Entorno de ISO-Clase 8.   | 35 200 000 / n.a.   | 293 000 / n.a. | Anualmente                                      | n.a  | Anualmente                                      | Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas.   | n.a.    | 18 °C a 25 °C                 | Uniforme de planta limpio; cabello y barba/bigote cubierto, cubrebocas y guantes. |

#### NOTAS:

Los ejemplos aquí señalados son enunciativos mas no limitativos.

Placa de sedimentación de 90 mm de diámetro, con exposición no menor a 30 minutos y no mayor a 4 horas o al tiempo validado; durante todo el tiempo que dure la operación.

Muestreo microbiológico de 5 dedos de los guantes.

La zona de flujo laminar debe cumplir con parámetro de velocidad de flujo 0.45 m/s ± 20%.

Los cuartos clasificación ISO-Clase 5 deben cumplir con estos parámetros, no aplica para módulos de flujo laminar.

Los límites de partículas dadas en la tabla para condición estática pueden alcanzarse después de un corto periodo de limpieza de 15 a 20 minutos después de concluir la operación y sin operarios.

Los tamaños de muestra tomados con propósitos de monitoreo están dados en función del sistema de muestreo usado y no necesariamente el volumen de la muestra de monitoreo será la misma que la cantidad de aire tomada durante la clasificación formal del cuarto.

Este parámetro puede ser un indicador del adecuado diseño del sistema, por tanto si no existe cumplimiento al rango establecido en la tabla, debe investigarse y efectuarse la justificación técnica que evidencie que no existen fallas inherentes al diseño de las áreas.

**Apéndice Normativo B. Revisión Anual del Producto.**

| <b>Revisión Anual del Producto</b>             |                       |
|--|-----------------------|
| <b>Nombre del producto</b>                     |                       |
| <b>Denominación Común Internacional</b>        | <b>Concentración:</b> |
| <b>Revisión del periodo de:</b>                | <b>Hasta:</b>         |
| <b>Total de lotes revisados:</b>               |                       |
| <b>Aprobados</b>                               |                       |
| <b>Aprobados con desviación</b>                |                       |
| <b>Rechazados</b>                              |                       |
| <b>Total:</b>                                  |                       |
| <b>Lotes totales (exportación/nacionales):</b> |                       |

| <b>Revisión de documentación</b>                                 | <b>Realizado por:</b>   | <b>Fecha:</b> |
|--|---|---------------|
| Ruta de síntesis   | <i>Información: Modificaciones en el proceso.</i>   |               |
| Revisión de especificación del producto                          | <i>Información: Modificaciones en las especificaciones y métodos analíticos del producto.</i>   |               |
| Revisión del historial de aditivos / material de envase primario | <i>Información: Revisar el historial de los insumos involucrados en la fabricación de los lotes del RAP, incluyendo cambios en fabricantes, cambios de especificación y métodos analíticos, referencias cruzadas, reportes y programas.</i> |               |

| <b>Revisión del sistema de gestión de calidad</b>  | <b>Realizado por:</b>  | <b>Fecha:</b> |
|--|--|---------------|
| Desviaciones y/o producto no conforme  | <i>Información: Incluir referencias cruzadas, reportes e investigación de fallas y CAPA asociadas.</i> |               |
| Resultados analíticos fuera de especificación (OOS) / resultados analíticos fuera de tendencia (OOT) | <i>Información: Incluir referencias cruzadas, reportes e investigación de fallas asociadas.</i>        |               |

| <b>Revisión de los datos del proceso</b> | <b>Realizado por:</b>   | <b>Fecha:</b> |
|--|---|---------------|
| Parámetros críticos                      | <i>Información: Revisión de controles en proceso, incluir modificaciones.</i> |               |

|  |
|--|
|  |
|--|

| Mantenimiento del estado validado | Realizado por:  | Fecha: |
|-----------------------------------|---|--------|
| Validación de proceso             | <i>Información: Revisión de estatus de la validación de proceso, incluir revalidaciones.</i>            |        |
| Validación de métodos analíticos  | <i>Información: Revisión de estatus de la validación de métodos analíticos, incluir revalidaciones.</i> |        |
| Sistemas críticos                 | <i>Información: Descripción y revisión del estado validado.</i>   |        |

| Revisión de muestras de retención  | Realizado por: | Fecha: |
|--|----------------|--------|
| <i>Información: No existen observaciones adversas sobre una muestra representativa basadas en una inspección visual.</i> |                |        |

| Revisión de estabilidad  | Realizado por: | Fecha: |
|--|----------------|--------|
| <i>Información: El producto cumple consistentemente con la especificación a lo largo del período de caducidad. Refiérase a la revisión de estabilidad para el análisis de tendencias</i> |                |        |

| Actividades subcontratadas analítico y proceso de fabricación | Realizado por: | Fecha: |
|---|----------------|--------|
|   |                |        |

| Acciones derivadas de la revisión del rap anterior | Realizado por: | Fecha: |
|--|----------------|--------|
|  |                |        |

| Conclusión del RAP  | Realizado por: | Fecha: |
|---------------------|----------------|--------|
| <i>Información:</i> |                |        |

| Acciones derivadas de las conclusiones del RAP | Realizado por: | Fecha: |
|--|----------------|--------|
|  |                |        |

**Resumen de la Revisión Anual del Producto**

Realizado por:

Fecha:

Aprobado por:

Fecha:

\_\_\_\_\_