DOF: 05/02/2016

NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.

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

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4, de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o, fracciones XXII y XXIV, 13, apartado A, fracción I, 17 bis, fracción III, 194, 194 Bis, 195, primer párrafo, 197, 198, fracción I, 201, 210, 212, 213, 214, 221, 222, 225, 226, 227, 257, 258, 259, 260, 261 y 282 Bis de la Ley General de Salud; 38, fracción II, 39, fracción V, 40, fracciones I, V, XI y XII, 41, 43, 47, fracción IV, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 9, 10, 11, 15, 100, 102, 109 y 111, del Reglamento de Insumos para la Salud; 28, del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, y 3, fracciones I, literal b) y II y 10, fracciones IV y VIII, del Reglamento de la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios, y

CONSIDERANDO

Que en cumplimiento a lo previsto en el artículo 46, fracción I, de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, el 30 de junio de 2015, se aprobó por el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma;

Que con fecha 9 de septiembre de 2015, en cumplimiento del acuerdo del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario y de lo previsto en el artículo 47, fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación, el Proyecto de la presente Norma, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité antes señalado;

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

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, he tenido a bien expedir y ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la:

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2015, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS

PREFACIO

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

SECRETARÍA DE SALUD.
Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.
Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud.

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
Facultad de Química.

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.
Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACIÓN.
Sector médico.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS. A. C.

ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA. A. C.

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

PRODUCCIÓN QUÍMICO FARMACÉUTICA. A. C.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS. A. C.

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

ASOCIACIÓN NACIONAL DE FABRICANTES DE MEDICAMENTOS. A. C.

ASOCIACIÓN NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA HOMEOPÁTICA. A. C.

ÍNDICE

1. Objetivo y campo de aplicación.

2. Referencias.

3. Definiciones.

4. Símbolos y abreviaturas.

5. Sistema de Gestión de Calidad.

6. Gestión de Riesgos de Calidad.

7. Personal.

8. Instalaciones y equipo.

9. Calificación y validación.

10. Sistemas de fabricación.

11. Laboratorio de Control de Calidad.

12. Liberación de producto terminado.

13. Retiro de Producto del Mercado.

14. Actividades subcontratadas.

15. Destino Final de residuos.

16. Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución.

17. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

18. Bibliografía.

19. Observancia.

20. Vigencia.

21. Apéndices.

21.1. Apéndice A Normativo. Clasificación de áreas de fabricación.

21.2. Apéndice B Normativo. Revisión Anual del Producto.

1. Objetivo y campo de aplicación

1.1 Objetivo

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

1.2 Campo de aplicación

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

2. Referencias

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.11 Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

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

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

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

2.15 Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, En materia de medicamentos biotecnológicos.

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

3. Definiciones

Para efectos de esta Norma, se entiende por:

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

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

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

3.4 Acuerdo técnico, al documento en el que se formalizan y detallan 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, especialmente en lo referente a los aspectos de calidad y las BPF.

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

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

3.7 Acondicionamiento, a todas las operaciones a las que tiene que someterse un producto a granel hasta llevarlo a su presentación como producto terminado. Se considera primario al que se encuentra en
contacto directo con el medicamento y secundario al que incluye al medicamento en su empaque primario.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.20 Buenas prácticas de almacenamiento y distribución, son parte del aseguramiento de calidad, el cual garantiza que la calidad de los medicamentos es mantenida a través de todas las etapas de la cadena de suministro desde el sitio de fabricación hasta la farmacia.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.31 Campaña de fabricación, a la fabricación de una serie de lotes del mismo producto en un periodo definido de tiempo seguido por actividades de limpieza y, en su caso, de sanitización, antes de pasar a otro producto. Los productos diferentes no son producidos al mismo tiempo pero si utilizando el mismo equipo.

3.32 Capacitación, a las actividades encaminadas a generar o desarrollar habilidades en el personal.

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

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

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

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

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

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

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

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

3.41 Contenedor de gas medicinal, al envase diseñado para contenedor gas a presión en forma de gas comprimido, licuado a líquido criogénico y se puede clasificar en cuatro grupos: cilindro, termo (dewar), tanque de almacenamiento y tanque cisterna.

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

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

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

3.45 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.

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

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

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

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

3.50 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.

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

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

3.53 Fabricación, a las operaciones involucradas en la elaboración o producción de un medicamento desde la recepción de insumos, liberación, almacenamiento y distribución como producto terminado.

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

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

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

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

3.58 Gas comprimido, al que cuando se envasa a presión, es totalmente gaseoso a -50 ºC.

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

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

3.61 Gestión de riesgos de calidad, al proceso sistemático para la valoración, control, comunicación y revisión de los riesgos a la calidad de los medicamentos a través de su ciclo de vida.

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

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

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

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

3.66 Liberación concurrente, a la liberación para distribución de un lote de medicamento fabricado, siguiendo un protocolo de calificación de proceso que cumple los criterios para su liberación establecidos antes de que el protocolo haya sido completado.

3.67 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.

3.68 Liberación paramétrica, al sistema de liberación aplicable a productos estériles que lleven un proceso de esterilización terminal, el cual está basado en el cumplimiento de parámetros críticos de esterilización obtenidos durante el proceso de fabricación y en el cumplimiento con los requisitos de BPF específicos, sin efectuar la prueba de esterilidad.

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

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

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

3.72 Lote semilla de trabajo, a un cultivo de un microorganismo derivado de un lote de semilla maestro o de un lote de semilla intermedio. Está destinado a un uso en producción.

3.73 Lote semilla maestro (Master Seed Lot), a un cultivo de un microorganismo derivado del lote de semilla pre-maestro, distribuido en contenedores en una sola operación, de manera que garantice la homogeneidad y la estabilidad, y prevenga cualquier contaminación.

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

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

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

3.77 Medicamentos en investigación, a la forma farmacéutica de un fármaco, un producto biológico, respecto del cual no se tenga experiencia previa en el país, que no hayan sido registrados por la Secretaría y, por lo tanto, no se hayan distribuido en forma comercial, así como los medicamentos registrados y aprobados para su venta, cuando se investigue su caso con modalidades, indicaciones, dosis o vías de administración diferentes de las autorizadas, incluyendo su empleo en combinaciones.

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

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

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

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

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

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

3.84 Pase, a la transferencia sucesiva de microorganismos o cultivos celulares a través de varios medios de cultivo. Cada resiembra representa un número de pase.

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

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

3.87 Placebo, a la sustancia inerte usada como medicamento supuesto o sustancia con actividad farmacológica.

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

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

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

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

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

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

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

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

3.96 Producto terminado, al medicamento en su presentación final.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.108 Reproceso, a someter un lote total o parcial, a una o más etapas definidas del proceso validado de fabricación debido a incumplimiento en las especificaciones.

3.109 Requisito, a la circunstancia o condición necesaria para el cumplimiento de una obligación. .

3.110 Retrabajo, a someter un lote total o parcial a una o más etapas no definidas del proceso validado de fabricación debido al incumplimiento en las especificaciones.

3.111 Revisión anual de producto o 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 en el ámbito químico farmacéutico nacional, los criterios internacionales reconocidos generalmente, así como los lineamientos internos de cada empresa.

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

3.113 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.

3.114 Secretaría, a la Secretaría de Salud.

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

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

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

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

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

3.120 Sistemas críticos, a aquéllos que tienen impacto directo en los procesos y productos.

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

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

3.123 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.

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

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

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

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

4. Símbolos y abreviaturas

4.1 Símbolos.

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

4.1.1	%	Porcentaje.
4.1.2	±	Más menos.
4.1.3	>	Mayor que.
4.1.4	≤	Menor o igual que.
4.1.5	≥	Mayor o igual que.
4.1.6	°C	Grado Celsius.
4.1.7	kPa	Kilopascal.
4.1.8	µm	Micrómetro.
4.1.9	m3	Metro cúbico.
4.1.10	mm	Milímetro.
4.1.11	Pa	Pascal.

4.2 Abreviaturas.

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

4.2.1	BCG	Vacuna Bacilos de Calmette y Guérin.
4.2.2	BPAD	Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución.
4.2.3	BPD	Buenas Prácticas de Documentación.
4.2.4	BPL	Buenas Prácticas de Laboratorio
4.2.5	BPF	Buenas Prácticas de Fabricación.
4.2.6	BSE	Encefalopatía espongiforme bovina (por sus siglas en inglés, Bovine Spongiform Encephalopathies).
4.2.7	CAPA	Acciones correctivas, acciones preventivas (por sus siglas en inglés, Corrective Action and Preventive Action).
4.2.8	CNTS	Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea.
4.2.9	COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
4.2.10	DCI	Denominación Común Internacional.
4.2.11	EMSF	Expediente Maestro del Sitio de Fabricación.
4.2.12	FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
4.2.13	FHOEUM	Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos.
4.2.14	HEPA	Filtro de aire de alta eficiencia (por sus siglas en inglés, High Efficiency Particulate Air).
4.2.15	HR	Humedad relativa.
4.2.16	HVAC	Sistema de aire acondicionado y calefacción (por sus siglas en inglés, Heating, Ventilation and Air Conditioning).
4.2.17	IPP	Información para prescribir.
4.2.18	n.a.	No aplica.
4.2.19	NAE	Nivel de Aseguramiento de la Esterilidad
4.2.20	PAT	Tecnología analítica de procesos (por sus siglas en inglés, Process Analytical Technology).
4.2.21	PIC/S	Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme.
4.2.22	PMV	Plan maestro de validación.

4.2.23 PNO Procedimiento normalizado de operación.

4.2.24 RAP Revisión Anual de Producto.

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

4.2.26 UFC Unidades formadoras de colonias.

5. Sistema de Gestión de Calidad

5.1 Generalidades

5.1.1 El Sistema de Gestión de Calidad, representa el conjunto de medidas adoptadas de manera planificada y sistematizada, con el objeto de garantizar que los medicamentos son de la calidad requerida para el uso al que están destinados. La Gestión de Calidad incorpora, por lo tanto, las normas de BPF, BPD, BPAD, BPL y los principios de la Gestión de Riesgos. Incluyendo el uso de las herramientas apropiadas.

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

5.1.3 Es responsabilidad de la Dirección General o alta dirección implementar y mantener 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 garantizar que:

5.1.4.1 La fabricación de medicamentos se lleva a cabo siguiendo un Sistema de Gestión 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 medicamentos se diseñan y desarrollan teniendo en cuenta los requisitos de las BPF.

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

5.1.4.5 Las responsabilidades del personal en el Sistema de Gestión de Calidad 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, y 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 técnicos 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, en su caso.

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 medicamento 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 establecidos en la Autorización de Comercialización y cualquier otra regulación relativa a la producción, control y liberación de medicamentos.

5.1.4.15 Se adoptan medidas que garantizan, que los medicamentos 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.

5.1.4.17.13 Devoluciones.

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 Los documentos del sistema deben estar escritos en idioma español. Cuando los documentos estén en dos idiomas o más, siempre deben incluir la versión en español. Algunos documentos pueden existir en forma híbrida, por ejemplo, parte en formato electrónico y otros en papel.

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 Deben 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 de Gestión de Calidad.

5.2.2.4 Deben cumplir con las partes aplicables de las especificaciones de producto, de los expedientes de autorización de fabricación y comercialización. 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 medicamentos. 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 cinco años después de que el lote fue liberado por el Responsable Sanitario o su equivalente en el extranjero. En este caso se debe conservar por el periodo que sea más largo.

5.2.3.3 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 respaldan la información del Registro Sanitario o autorización de comercialización debe conservarse mientras la autorización sigue vigente. 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 requisitos 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 Para productos en investigación, la documentación debe conservarse en resguardo al menos cinco años después de que la empresa haya registrado el producto en el último país.

5.2.3.6 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 Gestión de Calidad.

5.2.5.2 EMSF.

Se debe contar con un EMSF, que describa las actividades relacionadas al cumplimiento de BPF, a efecto de proporcionar el contenido del EMSF, además de lo descrito en este punto, 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.

5.2.5.2.1 Están obligados a presentar el EMSF, todos aquellos establecimientos que cuenten con licencia sanitaria con giro de Fabrica o Laboratorio de Medicamentos o Productos Biológicos para uso Humano; Almacén de Acondicionamiento de Medicamentos o Productos Biológicos para uso Humano, que en su licencia cuenten con autorización para realizar acondicionamiento primario y/o que cuente con laboratorio de control de calidad y que sea Representante Legal y filial en México del titular o solicitante del Registro Sanitario en México; Almacenes de Depósito y Distribución de Medicamentos o Productos Biológicos para uso Humano, que cuenten con laboratorio de control de calidad y que sea Representante legal y filial en México del titular o solicitante del Registro Sanitario en México; Laboratorio de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología, para el estudio, experimentación de medicamentos y materias primas, que sea Representante Legal y filial en México del titular o solicitante del registro del medicamento.

Cuando se trate de un almacén de acondicionamiento o laboratorio de control de calidad, que pertenezcan a una Fábrica o Laboratorio de Medicamentos o productos Biológicos para uso Humano, pero que por cuestiones de espacio se haya tenido que ubicar en un domicilio diferente; el responsable de entregar el EMSF será quien cuente con la licencia sanitaria como fabricante incluyendo la información del(los) sitio(s), que se encuentran en otros domicilios.

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 más 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 a las líneas de fabricación.

5.2.5.2.2.1.4 Modificaciones en las instalaciones que impacten la calidad de los productos.

5.2.5.2.2.1.5 Inclusión de nuevas moléculas 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 y certificados de análisis.

5.2.5.3.1 Deben existir especificaciones para los insumos, producto a granel y producto terminado y el certificado de análisis debe cumplir con las características señaladas en el punto 3.33 de esta Norma.

5.2.5.3.2 Las especificaciones de materias primas, materiales de envase y de empaque deben incluir al menos:

5.2.5.3.2.1 Descripción de los materiales: Nombre, código interno, referencia (FEUM, si aplica).

5.2.5.3.2.2 Fabricante aprobado para el fármaco.

5.2.5.3.2.3 Fabricante aprobado de los aditivos y del envase primario.

5.2.5.3.2.4 Proveedor aprobado de los demás insumos.

5.2.5.3.2.5 Una muestra de los materiales impresos.

5.2.5.3.2.6 Instrucciones para el muestreo y pruebas a realizar.

5.2.5.3.2.7 Los límites de aceptación para las determinaciones cuali y cuantitativas.

5.2.5.3.2.8 Condiciones de almacenamiento.

5.2.5.3.2.9 Periodo de reanálisis y número de reanálisis.

5.2.5.3.2.10 Precauciones para el manejo del material.

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

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

5.2.5.3.4.1 Nombre genérico del producto y código interno asignado.

5.2.5.3.4.2 Forma farmacéutica y envase primario.

5.2.5.3.4.3 Instrucciones para el muestreo.

5.2.5.3.4.4 Método de análisis.

5.2.5.3.4.5 Límites de aceptación para las determinaciones cuali y cuantitativas.

5.2.5.3.4.6 Condiciones de almacenamiento.

5.2.5.3.4.7 Periodo de caducidad del producto.

5.2.5.3.4.8 Precauciones para el manejo del producto.

5.2.5.4 Orden maestra de producción.

5.2.5.4.1 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.

5.2.5.4.2 La orden de producción debe incluir al menos:

5.2.5.4.2.1 Denominación genérica del producto y un código interno asignado.

5.2.5.4.2.2 Forma farmacéutica.

5.2.5.4.2.3 Concentración.

5.2.5.4.2.4 Tamaño de lote.

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

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

5.2.5.4.3 Las instrucciones de producción deben incluir al menos:

5.2.5.4.3.1 El área en que se realiza cada etapa del proceso.

5.2.5.4.3.2 Los equipos a utilizar.

5.2.5.4.3.3 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.

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

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

5.2.5.4.3.6 Instrucciones detalladas de cómo realizar cada etapa del proceso, los parámetros críticos del proceso como pueden ser tiempos, temperaturas, velocidades, por citar algunos ejemplos.

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

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

5.2.5.5 Orden maestra de acondicionamiento.

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

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

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

5.2.5.5.2.2 Lote del producto a granel.

5.2.5.5.2.3 Forma farmacéutica.

5.2.5.5.2.4 Presentación final.

5.2.5.5.2.5 Descripción y tamaño del envase primario.

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

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

5.2.5.5.3 La orden de acondicionamiento debe incluir al menos lo siguiente:

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

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

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

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

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

5.2.5.5.3.6 Instrucciones para la conciliación de materiales impresos.

5.2.5.5.3.7 Las condiciones de almacenamiento para el producto terminado.

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

5.2.5.6 Expediente de fabricación del producto**.**

5.2.5.6.1 Debe existir un expediente de fabricación por cada lote de producto, acorde con las condiciones autorizadas en el Registro Sanitario y contener la orden e instrucciones de producción y de acondicionamiento con el registro de las actividades.

5.2.5.6.2 Este expediente debe contener al menos lo siguiente:

5.2.5.6.2.1 Orden e instrucciones de producción.

5.2.5.6.2.2 Número de lote del producto.

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

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

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

5.2.5.6.2.6 Registros de la supervisión.

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

5.2.5.6.2.8 Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de producción.

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

5.2.5.6.2.10 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.

5.2.5.6.3 Expediente de acondicionamiento.

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

5.2.5.6.3.2 El expediente de acondicionamiento se deberá integrar al expediente de fabricación del lote debe contener al menos lo siguiente:

5.2.5.6.3.2.1 Orden e instrucciones de acondicionamiento.

5.2.5.6.3.2.2 Número de lote del producto.

5.2.5.6.3.2.3 Número de lote y cantidad del producto a granel.

5.2.5.6.3.2.4 Números de lote y cantidades de los materiales de envase y empaque.

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

5.2.5.6.3.2.6 Fecha y hora de inicio y término de las etapas del acondicionamiento.

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

5.2.5.6.3.2.8 Registros de la supervisión.

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

5.2.5.6.3.2.10 Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de acondicionamiento.

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

5.2.5.6.3.2.12 Cada expediente de acondicionamiento debe estar firmado de conformidad por el Responsable Sanitario o persona calificada para certificar que el producto fue acondicionado cumpliendo las BPF.

5.2.5.7 Métodos analíticos y de prueba.

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

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

5.2.5.8 Otros documentos relacionados al cumplimiento de BPF.

5.2.5.8.1 Debe estar disponible documentación escrita relacionada al cumplimiento de BPF para el personal responsable de las actividades descritas en éstos, esta documentación debe corresponder al nivel asignado en el Sistema de Gestión de Calidad y puede estar en forma de políticas, PNO, protocolos, instructivos de trabajo, reportes, acuerdos entre otros.

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

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

5.2.5.8.3.1 Limpieza y sanitización de áreas, equipos y sistemas críticos.

5.2.5.8.3.2 Operación y mantenimiento de equipos e instrumentos.

5.2.5.8.3.3 Calificación de equipos y sistemas y validación de procesos.

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

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

5.2.5.8.3.6 Transferencia de tecnología.

5.2.5.8.3.7 Monitoreo ambiental.

5.2.5.8.3.8 Control de plagas.

5.2.5.8.3.9 Investigación de desviaciones o no conformidades.

5.2.5.8.3.10 Reporte de quejas.

5.2.5.8.3.11 Reporte de control de cambios.

5.2.5.8.3.12 Devolución de productos.

5.2.5.8.3.13 Retiro de producto del mercado.

5.2.5.8.3.14 Reporte de Autoinspección, auditorías a proveedores, auditorías de entidades regulatorias, auditoría de clientes.

5.2.5.8.3.15 Compra de insumos y órdenes de compra de productos importados, facturas, permisos de importación/ exportación.

5.2.5.8.3.16 Recepción de insumos.

5.2.5.8.3.17 Almacenamiento.

5.2.5.8.3.18 Distribución.

5.2.5.8.3.19 Reporte de la revisión anual de cada producto registrado.

5.2.5.8.3.20 Registros de muestreo.

5.2.5.8.3.21 Acuerdos técnicos de fabricación, distribución y de calidad.

5.2.5.8.3.22 Registros de la liberación del producto.

5.2.5.8.3.23 Cada establecimiento en el país debe contar con los siguientes documentos legales:

5.2.5.8.3.23.1 Original de Licencia Sanitaria o Aviso de Funcionamiento.

5.2.5.8.3.23.2 Aviso de Responsable Sanitario.

5.2.5.8.3.23.3 Certificado de BPF vigente.

5.2.5.8.3.23.4 Ejemplar vigente de la FEUM y sus suplementos correspondientes.

5.2.5.8.3.23.5 Expediente de cada producto registrado que contenga:

5.2.5.8.3.23.5.1 Original de Registro Sanitario.

5.2.5.8.3.23.5.2 Proyectos de marbetes (IPP e instructivos) autorizados por COFEPRIS.

5.2.5.8.3.23.5.3 Expediente de registro y modificaciones (información de calidad, estudios preclínicos y clínicos, entre otros).

5.2.5.8.3.24 En el caso de establecimientos localizados fuera del país y que son titulares del registro:

El Representante Legal en México deberá contar con los documentos expresados en el punto 5.2.5.8.3.23 de esta Norma y el titular del registro deberá contar con copia apostillada o legalizada del registro sanitario vigente.

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 entidades regulatorias.

5.3.2.1 Auditorías 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. Éstas 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:

5.3.2.1.2.1 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.

5.3.2.1.2.2 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 medicamento.

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.

5.3.2.3 Auditorías de las Entidades Regulatorias

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

5.3.2.3.1.1 Recepción de la auditoría por el responsable sanitario o por la persona que éste autorice, de conformidad con el punto 7.1.6 de esta Norma.

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 Entidades Regulatorias

5.3.2.3.2 Los resultados de las auditorías por Entidades Regulatorias deben ser comunicados al personal involucrado en la ejecución de las acciones así como a la Dirección General o alta dirección.

5.4 Gestión de quejas

5.4.1 Debe existir un responsable de la gestión de quejas.

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

5.4.2.1 La obligatoriedad de la atención y documentación de todas las quejas.

5.4.2.2 El proceso de investigación incluyendo el impacto a la calidad, seguridad y eficacia del producto.

5.4.2.3 Definición de las CAPA a realizar respecto al problema.

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

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

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

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

5.4.4.1 Nombre del producto, presentación y número de lote.

5.4.4.2 Cantidad involucrada.

5.4.4.3 Motivo.

5.4.4.4 Nombre y localización de quien la genera.

5.4.4.5 Resultado de la investigación.

5.4.4.6 Acciones tomadas.

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

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

5.5 Manejo de producto fuera de especificaciones y/o no conforme

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

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 por la persona que éste designe en términos del punto 7.1.6, de esta Norma.

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 donde se procesó.

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

5.5.4.4 El Responsable Sanitario o persona autorizada debe establecer la disposición final del producto.

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

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

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

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

5.5.9 Los lotes reprocesados o retrabajados deben ser sometidos a análisis de calidad y a estudios de estabilidad de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos. Numeral 8. Medicamento conocido y la documentación debe demostrar que cumple con las especificaciones del producto original.

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

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

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

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

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

5.6.3 Se debe dar seguimiento a las CAPA implementadas para verificar su efectividad.

5.7 Control de cambios

5.7.1 Debe existir un sistema documentado de control de cambios que incluya la gestión de riesgos para 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 Debe darse seguimiento a la implementación de los cambios aprobados y asegurar su cierre de acuerdo a lo previamente establecido.

5.8 Devoluciones

5.8.1 Debe existir un procedimiento para el control de los productos devueltos, que indique:

5.8.2 Que deben ponerse en retención temporal/cuarentena y ser evaluados por la Unidad de Calidad para determinar si deben liberarse o destruirse.

5.8.3 Registros de recepción, identificación, evaluación y destino. El reporte debe contener como mínimo lo siguiente:

5.8.3.1 Nombre del producto, presentación, número de lote y fecha de caducidad.

5.8.3.2 Fecha de devolución, cantidad devuelta.

5.8.3.3 Fecha y motivo de la devolución.

5.8.3.4 Nombre y localización de quien devuelve.

5.8.3.5 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, condiciones de almacenamiento del producto devuelto, condiciones del etiquetado, decisión y destino final del producto.

5.8.3.5.1 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.

5.9 Revisión Anual de Producto

5.9.1 Debe existir una revisión sistemática anual de la calidad de cada producto. 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 RAP 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 RAP 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 valoración 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.

5.9.1.3 Se debe contar con el reporte de RAP para los medicamentos que son de importación, la cual debe incluir la información generada por el fabricante y ser complementada con la información generada por los procesos realizados en territorio nacional.

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.

Los resultados de la RAP deben resumirse en el formato que se especifica en el Apéndice B Normativo adjunto a la presente Norma.

5.9.3 Revisión Anual de Producto para Medicamentos Huérfanos.

Adicional a lo especificado en el Apéndice B Normativo de esta Norma, se debe incluir la siguiente información para el caso de la RAP en medicamentos huérfanos.

5.9.3.1 Listado de países en donde el producto ha sido registrado o reconocido (incluyendo la fecha y número de registro).

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 protocolo y su reporte correspondiente.

5.10.2 Los lotes de transferencia de tecnología no podrán ser comercializados.

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 fallas potenciales 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 de riesgos 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 Riesgos 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 Plan Maestro de Validación, 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 debe establecer la verificación continua del resultado del proceso de Gestión de Riesgos de Calidad que garanticen su vigencia y la robustez del Sistema de Gestión de Calidad.

6.7 Para la implementación de la Gestión de Riesgos de Calidad podrá consultarse la siguiente dirección electrónica donde están disponibles en idioma español para su consulta el Anexo 20 de la Guía para las BPF de medicamentos de la PIC/S.

http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Establecimientos%20y%20productos%20biologicos/CertificadoBuenasPracticasFabrica

7. Personal

7.1 Generalidades

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

7.1.2 El personal que participa en cualquier aspecto de la fabricación con impacto en la calidad del producto debe 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 incluyendo la firma de documentos operativos, cuando éste se encuentre ausente o bajo circunstancias especiales que lo ameriten, por ejemplo proyectos concurrentes, carga de trabajo.

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 Para las plantas establecidas en México, el propietario del establecimiento será responsable solidario con el Responsable Sanitario para el cumplimiento de esta Norma y las demás disposiciones jurídicas aplicables.

7.1.8.1 Los representantes legales de los titulares de registro sanitario en el extranjero deberán contar con un Responsable Sanitario en México.

7.1.8.2 Para plantas de fabricación establecidas en el extranjero, el representante legal en México de manera conjunta con el Responsable Sanitario (responsable de la Unidad de Calidad) es responsable solidario del cumplimiento de esta Norma.

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 medicamentos, que le permita tener un criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos en la solución de problemas prácticos que pudieran presentarse en la fabricación y control de los medicamentos.

7.2.7 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 y transferencia 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 para 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 requisitos de indumentaria para cada área de fabricación, almacenes y control de calidad deben estar definidos por escrito.

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

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

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

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

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

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

8. Instalaciones y equipo

8.1 Generalidades.

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

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

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

8.1.3.1 Todas las operaciones involucradas en el procesamiento aséptico deben contar con sistemas de suministros alternos de energía.

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

8.1.5 Las áreas de fabricación deberán clasificarse con base en el apéndice A Normativo de esta Norma.

8.2 Instalaciones.

8.2.1 Consideraciones.

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

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

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

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

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

8.2.2 Áreas de producción.

8.2.2.1 Las áreas de producción 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 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.

8.2.2.4 El diseño de las áreas de fabricación debe contemplar cuartos para el acceso de personal, cambio de ropa de acuerdo a la clasificación del Apéndice A Normativo de esta Norma.

8.2.2.5 Las tuberías deben estar identificadas, de acuerdo al código de la NOM-026-STPS-2008, Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías, 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 deben contar con trampas o algún dispositivo que prevenga contraflujo o contaminación. En las áreas clase A/B, usadas para producción aséptica están prohibidos los drenajes.

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

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

8.2.2.10 Deben contar con áreas separadas para cada uno de los procesos de fabricación; en caso de procesos en los que se efectúen más de una operación unitaria de manera continua debe efectuarse la gestión de riesgo y justificar el diseño de las áreas.

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

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

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

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

8.2.2.15 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.

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

8.2.2.17 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 A Normativo de esta Norma.

8.2.2.18 Las áreas donde se procesan organismos patógenos viables deben utilizar sistemas de ventilación dedicados sin posibilidad de recirculación con áreas adyacentes donde no se manejan organismos patógenos viables. Además, se debe evitar la liberación de éstos al medio ambiente.

8.2.2.19 Deben contar con un sistema de monitoreo de las variables críticas de acuerdo a la FEUM a fin de cumplir con la clasificación del Apéndice A Normativo de esta Norma.

8.2.2.20 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.

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

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

8.2.2.23 Para procesos asépticos, las instalaciones deben considerar además lo siguiente:

8.2.2.23.1 En las áreas asépticas, los techos falsos deben ser sellados para prevenir contaminación proveniente del espacio encima de ellos.

8.2.2.23.2 Se debe contar con sistemas que eviten que dos puertas consecutivas sean abiertas simultáneamente, por lo que se debe contar con un sistema de interlock y un sistema de alarma visual y/o auditivo.

8.2.2.23.3 Se debe demostrar que el patrón de flujo de aire no representa un riesgo de contaminación.

8.2.2.23.4 Se debe contar con un Sistema de alarma para indicar cualquier falla en el Sistema de aire. Indicadores de presión diferencial deben ser apropiados entre áreas donde la diferencial es importante, y la diferencial de presiones debe ser registrada.

8.2.2.23.5 Los vestidores para ingreso a áreas de procesamiento aséptico deben diseñarse como esclusas de aire y proporcionar separación física de las diferentes etapas de cambio. La etapa final de los vestidores, en condiciones estáticas, debe cumplir con la misma clasificación del área a la que conduce. Se debe tener vestidores separados para entrada y salida del personal.

8.2.2.24 Las áreas de producción, muestreo, pesadas, envasado primario y todas aquéllas donde se encuentren expuestos componentes, productos y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) de productos penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxico, hormonales esteroidales de los grupos andrógenos, estrógenos y progestágenos, hemoderivados,

biológicos virales, y biológicos bacterianos, fabricación de biofármacos y aquellos que tengan alta actividad farmacológica o alta toxicidad, deben ser completamente independientes y autocontenidas.

8.2.2.25 Los medicamentos 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.

8.2.2.26 Los procesos de formulación y llenado de biotecnológicos podrán efectuarse en áreas de fabricación comunes de productos estériles 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 y la validación de limpieza correspondiente.

8.2.2.27 Otros productos penicilínicos como carbapenemas, podrán ser fabricados en áreas de cefalosporínicos, previa autorización de la Secretaría, la cual se basará en la evaluación del riesgo de los productos, implementación de precauciones específicas para el manejo común de productos, fabricación por campaña y la validación de limpieza correspondiente.

8.2.2.27.1 Cuando los inhibidores de betalactamasas se formulen con penicilínicos podrán ser fabricados en áreas de penicilínicos.

8.2.2.28 Se debe asegurar especialmente la contención en áreas donde se manejen productos que contengan agentes patógenos, de alta toxicidad, virus o bacterias vivas.

8.2.2.29 El uso de aisladores debe cumplir la calidad del aire requerida para el proceso y producto que se manejen en éstos.

8.2.2.29.1 La clasificación del área donde se coloque el aislador depende del diseño del aislador y su aplicación, sin embargo debe colocarse en un área Clase D como mínimo.

8.2.2.29.2 Deben contar con un sistema de monitoreo de las variables críticas incluidas la prueba de fuga del aislador y la de los guantes.

8.2.2.30 Debe asegurarse que los equipos e instrumentos así como los métodos de muestreo que se utilicen para realizar los controles en proceso no se vean afectados directa o indirectamente por el proceso y viceversa.

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

8.2.3 Áreas de almacenamiento.

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

8.2.3.1.1 Para insumos y/o productos que requieran de cadena de frío, se debe contar con la infraestructura y equipo necesarios para cumplir con los requisitos y llevar a cabo su control, monitoreo continuo 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 área para el muestreo de materias primas dedicada e independiente que cumpla con las mismas condiciones de un área de producción.

8.2.3.4 Deben contar con un área de embarque que asegure la conservación de las propiedades de los medicamentos e insumos.

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

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

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

8.2.4 Áreas de control de calidad.

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

8.2.4.1.1 Deben contar con sistema de inyección 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 se cuenta con instrumentos sensibles a vibraciones, interferencia eléctrica, humedad o que requieran condiciones especiales, se 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 establecidas en el marbete.

8.2.4.6 Debe contar con un área específica para las muestras de retención de insumos y productos, que cumpla con las condiciones de conservación de sus propiedades.

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

8.2.5 Áreas auxiliares.

8.2.5.1 Las áreas destinadas al servicio médico y 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 Deben contar con área específica con condiciones de seguridad y almacenaje para los expedientes de fabricación.

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

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

8.3 Equipo.

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

8.3.2 La ubicación de los equipos de fabricación no debe obstaculizar los movimientos del personal, ni las rejillas del sistema de ventilación, éstos 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

8.3.11 Cuando los procesos estériles sean en línea, los equipos (mesa banda) no deben pasar de un área ISO 5 o ISO 6 a otra de menor clasificación, a menos que el equipo cuente con su propio sistema de aire ambiental y/o efectúe la esterilización de forma continua (p. ej. túnel de despirogenización).

8.4 Sistemas críticos.

8.4.1 El sistema de generación y distribución de agua para uso farmacéutico debe ser diseñado, construido y mantenido para asegurar la calidad de agua, de acuerdo con la FEUM.

8.4.2 El sistema HVAC debe ser diseñado, construido y mantenido de acuerdo con la FEUM, para asegurar la clasificación requerida en el Apéndice A Normativo de esta Norma.

8.4.2.1 Los correspondientes a Clase A, B y C deben contar como mínimo con filtros terminales HEPA de 99.97% de 0.3 µm. En el caso de Clase D 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 permite demostrar que la fabricación de los medicamentos cumple las características fundamentales de funcionalidad, consistencia y robustez, para asegurar la calidad de los medicamentos.

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 fabricación; conocer esta variabilidad, controlarla y analizar el impacto en la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos 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 o su equivalente.

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 Matriz de capacitación y calificación del personal.

9.4.2.8 Control de cambios.

9.4.2.9 Referencia a documentos aplicables.

9.4.2.10 Métodos analíticos.

9.4.2.11 Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.

9.4.2.12 Sistemas críticos.

9.4.2.13 Equipo de producción y acondicionamiento.

9.4.2.14 Procedimiento o métodos de limpieza y/o sanitización.

9.4.2.15 Procesos de producción y acondicionamiento.

9.4.2.16 Mantenimiento del estado validado.

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

9.5 Protocolos de calificación y validación.

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

9.5.1 Reportes de calificación y validación.

Se debe contar con reportes escritos de la calificación y validación que demuestren la 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 requisitos de usuario, que incluyan requisitos funcionales y regulatorios.

9.6.2 Deben contar con calificación de instalación de acuerdo a la calificación del diseño y los requisitos del fabricante.

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

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

9.6.5 Para continuar con la siguiente etapa de calificación deben concluir satisfactoriamente la precedente. Podrán iniciar la siguiente etapa, sólo cuando demuestren que no existen no conformidades mayores abiertas 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 con trazabilidad a los patrones nacionales.

9.7 Calificación del sistema HVAC.

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 documental que soporte el conocimiento y mejoramiento continuo del proceso a lo largo de todo el Ciclo de Vida del Producto, desde su desarrollo hasta su descontinuación en el mercado.

9.9.1.2 El enfoque que se tome debe estar basado en ciencia sólida y en el nivel de entendimiento y control demostrable de 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 (Etapa 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. Ésta 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 calificado, 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 éstos, 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 debe ser una práctica excepcional 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. Éstos deben estar definidos en procedimientos que incluyan los datos a colectar, 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 procesos asépticos.

9.10.1 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.

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

9.11 Validación de limpieza.

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

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

9.11.2.1 Deben contar con un programa para el uso de sanitizantes el cual debe incluir un agente esporicida.

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

9.11.2.4 Las interacciones entre los diferentes agentes sanitizantes deben ser evaluadas y ser incluidas en la validación.

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

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

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

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

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

9.11.8 Se debe establecer un programa periódico para la determinación de trazas de productos incluidos en la validación de limpieza. Esta periodicidad debe establecerse con base en la valoración de riesgo.

9.12 Validación de métodos analíticos.

9.12.1 Los métodos analíticos no farmacopeicos deben validarse conforme a sus protocolos considerando lo indicado en la FEUM.

9.12.2 Cuando se utilizan métodos farmacopeicos, se debe demostrar la aplicabilidad al producto, bajo las condiciones de operación del laboratorio y en función del método analítico deseado.

9.13 Validación de sistemas computacionales.

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

9.13.2 Deben contar con un inventario de todos los sistemas computacionales.

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

9.13.3.1 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.

9.13.3.2 El acceso a éstos debe ser controlado.

9.13.3.2.1 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.

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

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

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

9.13.3.3.2 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.

9.13.3.4 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.

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

9.13.3.6 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.

9.13.3.7 Basado en una valoración de riesgos 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.

9.13.3.7.1 La auditoría de los datos (Audit trail) deberá prevenir su alteración y deberá estar disponible y convertible en un modo entendible, durante su periodo de retención, para permitir evidencia en la cadena de eventos.

9.13.4 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.

9.13.4.1 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.

9.13.4.2 Los componentes de la infraestructura de tecnología de la información y cualquier instrumento o equipo relevante deben ser calificados.

9.13.4.3 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, requisitos de Usuario, Análisis de Riesgo, Calificación de Desempeño, Reporte de Validación, entre otros.

9.13.4.4 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.

9.13.5 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.

9.13.5.1 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.

9.13.5.2 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.

9.13.5.3 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.

9.13.5.4 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

9.13.6 Para firmas electrónicas:

9.13.6.1 Éstas deben ser únicas para cada persona e intransferibles.

9.13.6.2 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.

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

9.13.6.4 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.

9.13.6.5 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.

9.14 Mantenimiento del estado validado.

9.14.1 El mantenimiento de las instalaciones, equipos y sistemas es otro aspecto importante para asegurar que el proceso se mantiene bajo control. Una vez que se ha logrado el estado calificado/validado debe mantenerse a través de monitoreo de rutina, mantenimiento, procedimientos y programas de calibración.

9.14.2 Debe efectuarse una revisión periódica de las instalaciones, sistemas y equipos, a fin de determinar si es necesario efectuar una nueva calificación. Ésta debe quedar documentada como parte del mantenimiento del estado validado.

9.14.2.1 Si las instalaciones, sistemas y equipos no han tenido cambios significativos, la evidencia documental de que éstos cumplen los requisitos predefinidos es suficiente como evidencia de su mantenimiento del estado validado.

9.14.3 Cuando un cambio afecte la calidad o características del producto, o sus componentes y/o proceso, debe llevarse a cabo una nueva calificación y/o validación.

9.14.4 El mantenimiento del estado validado de los procesos de fabricación deben efectuarse de acuerdo a lo establecido en la verificación continua del proceso (etapa 3), véase el punto 9.9.2.3 de esta Norma.

9.15 Guías para la calificación y validación.

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

10. Sistemas de fabricación

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

10.1 Control de Insumos.

10.1.1 Generalidades.

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

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

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

10.1.1.2.2 Debe realizarse la calificación y aprobación de proveedores antes de adquirir cualquier insumo.

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

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

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

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

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

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

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

10.1.1.7 Se debe contar con un sistema que asegure que los insumos son utilizados bajo el criterio de Primeras CaducidadesâPrimeras Salidas o Primeras EntradasâPrimeras Salidas.

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

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

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

10.1.2 Recepción.

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

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

10.1.2.2.1 El nombre y la denominación internacional, cuando aplique.

10.1.2.2.2 El número de lote interno.

10.1.2.2.3 Cantidad y número de contenedores.

10.1.2.2.4 El estatus.

10.1.2.2.5 La fecha de caducidad o de reanálisis.

10.1.3 Muestreo.

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

10.1.3.2 La identidad de un lote completo de ingredientes activos o aditivos sólo puede garantizarse si se toman muestras individuales de todos los contenedores y se realiza un ensayo de identidad a cada muestra. Se puede muestrear sólo una parte de los contenedores, siempre y cuando se haya establecido un procedimiento validado para garantizar que ningún envase de estos materiales, será identificado incorrectamente en su etiqueta.

10.1.3.2.1 Esta validación debe considerar al menos lo siguiente:

10.1.3.2.1.1 Tipo de fabricante y proveedor del insumo y su nivel de cumplimiento con las BPF.

10.1.3.2.1.2 El Sistema de Gestión de Calidad del fabricante de los ingredientes activos o aditivos.

10.1.3.2.1.3 Las condiciones de fabricación en las que se produce y controla el ingrediente activo o aditivo.

10.1.3.2.1.4 Naturaleza de los ingredientes activos o aditivos y los medicamentos en los que será utilizado.

10.1.3.2.2 Se podrán eximir las pruebas de identidad en cada contenedor de ingredientes activos o aditivos si se cumple lo siguiente:

10.1.3.2.2.1 Provengan directamente del fabricante y tengan un solo sitio de origen.

10.1.3.2.2.2 El contenedor original se mantiene desde el origen hasta el receptor final sin ser abierto.

10.1.3.2.2.3 El fabricante del principio activo o aditivo es periódicamente auditado por el fabricante del medicamento.

10.1.3.2.2.4 El fabricante del principio activo o aditivo cuenta con un historial confiable, basado en un análisis estadístico y de cumplimiento a buenas prácticas de fabricación.

10.1.3.2.3 No se podrán eximir de realizar la prueba de identidad en todos los contendores de principio activo o aditivo en los siguientes casos:

10.1.3.2.3.1 Cuando los principios activos o aditivos sean suministrados por un intermediario (bróker) y el fabricante del principio activo o aditivo no ha sido auditado.

10.1.3.2.3.2 Cuando los principios activos o aditivos sean utilizados para medicamentos parenterales.

10.1.3.2.3.2.1 Para aditivos y cuando se justifique a través de una valoración de riesgo se podrá muestrear sólo una parte de los contenedores si se cumple el punto 10.1.3.2.1, de esta Norma.

10.1.3.3 Se deben tomar muestras representativas de cada lote y partida.

10.1.3.3.1 Las muestras tomadas para la prueba de identidad se deben analizar individualmente.

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

10.1.3.5 Se debe realizar el muestreo considerando lo siguiente:

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

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

10.1.3.5.3 Se debe establecer en qué casos las muestras individuales se pueden mezclar para formar una muestra compuesta, teniendo en cuenta la naturaleza del material, el conocimiento del proveedor y la homogeneidad de la muestra compuesta.

10.1.3.5.4 Las muestras tomadas deben ser identificadas.

10.1.3.5.5 Los contenedores muestreados, deben indicarlo en su identificación.

10.1.4 Surtido.

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

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

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

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

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

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

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

10.2 Control de las Operaciones de Fabricación.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10.2.10 Los envases primarios se deben utilizar limpios.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10.3 Sistemas de producción de productos no estériles.

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

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

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

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

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

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

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

10.4 Sistemas de producción de productos estériles.

10.4.1 La producción de formas farmacéuticas estériles debe realizarse en áreas controladas conforme al Apéndice A Normativo de esta Norma.

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

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

10.4.4 Cualquier gas que se utilice para purgar una solución o desplazar el aire del producto, se debe pasar a través de un filtro de esterilización.

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

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

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

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

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

10.4.10 Se deben establecer y registrar los tiempos límites:

10.4.10.1 Entre la esterilización y la utilización de los materiales.

10.4.10.2 De almacenamiento del agua para producción de productos estériles.

10.4.10.3 Entre la preparación y el llenado del producto.

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

10.4.10.5 Entre el inicio y término del proceso de llenado.

10.4.10.6 De permanencia del personal que realiza el llenado aséptico.

10.4.11 La biocarga debe controlarse antes de la esterilización. Debe haber límites sobre la biocarga antes de la esterilización, la cual debe estar relacionada con la eficiencia del método a utilizar. La determinación de la biocarga se debe realizar en cada lote, tanto para productos llenados asépticamente como para los que llevan esterilización terminal. Cuando se han establecido los parámetros de sobre muerte (Overkill), para productos esterilizados terminalmente, la biocarga puede ser monitoreada a intervalos, dichos intervalos tendrán que estar basados en un análisis de riesgo.

10.4.11.1 Para los sistemas de liberación paramétrica, la determinación de biocarga se debe realizar en cada lote y considerarse como una prueba de control en proceso.

Cuando sea considerado apropiado el nivel de endotoxinas debe ser monitoreado.

10.4.11.2 Todas las soluciones, en particular fluidos de perfusión de gran volumen, se debe pasar a través de un filtro de retención de microorganismo, si es posible situado inmediatamente antes del llenado.

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

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

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

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

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

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

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

10.4.16.1 Los contenedores cerrados por fusión, por ejemplo ampolletas de vidrio o plástico, deben inspeccionarse en su integridad al cien por ciento. Para otro tipo de contenedores se deben verificar muestras mediante procedimientos farmacopeicos.

10.4.17 Las operaciones de fabricación se dividen en dos categorías: aquellos en los que el producto se esteriliza terminalmente; y aquellos que se realizan de forma aséptica en alguna o todas sus etapas.

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

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

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

10.4.20 La preparación de productos que lleven esterilización terminal debe realizarse en áreas clasificadas Clase C como mínimo.

10.4.21 El objetivo de procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto que se ensambla a partir de componentes, cada uno de los cuales ha sido esterilizado.

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

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

10.4.24 El manejo y llenado de preparaciones asépticas debe realizarse en un área Clase A, rodeada de un ambiente Clase B.

10.4.25 Cuando el sistema contenedor-cierre no esté herméticamente cerrado el producto debe manejarse en Clase A.

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

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

10.4.28 Los sanitizantes y detergentes utilizados en las áreas asépticas, deben ser monitoreados para detectar contaminación microbiana; las preparaciones deben conservarse en contenedores que hayan sido previamente limpiados y sólo deben ser almacenados por periodos definidos a menos que hayan sido esterilizados. Los sanitizantes y detergentes utilizados en áreas Clase A y B deben esterilizarse antes de su uso.

10.4.29 El programa de sanitización de las áreas Clase A y B debe incluir un agente esporicida. Se debe demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza y sanitización.

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

10.4.31 El tiempo de uso del filtro debe ser considerado en la validación y establecerse.

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

10.4.33 La validación de procesos asépticos debe incluir la prueba de llenado simulado utilizando un medio de cultivo. La selección del medio nutriente debe hacerse con base en el tipo de dosificación del producto, selectividad, claridad, concentración e idoneidad para la esterilización del medio.

10.4.33.1 Las pruebas de llenado simulado se deben realizar como parte de la validación mediante la ejecución de tres corridas consecutivas y que cumplan los criterios de aceptación indicados en la FEUM.

10.4.33.2 Estas pruebas deben repetirse a intervalos definidos, con una frecuencia de al menos cada seis meses y después de cualquier modificación significativa del sistema de aire acondicionado (HVAC), instalaciones, equipo o proceso.

10.4.33.3 Las pruebas de llenado simulado deben incluir todas las actividades e intervenciones que se realicen durante la producción normal, así como simular periódicamente las situaciones del peor caso.

10.4.33.4 Las pruebas de llenado simulado de procesos deben ser representativas de cada turno y cambio de turno, para cubrir las funciones relacionadas con el tiempo y operaciones del proceso.

10.4.34 El número de piezas llenadas en el estudio de llenado simulado debe ser suficiente para considerarla válida de acuerdo a los criterios de la FEUM.

10.4.34.1 Para lotes menores a 5000 unidades el número de piezas llenadas debe ser, al menos, igual al tamaño del lote del producto.

10.4.35 Para cualquier tamaño de corrida, los incidentes intermitentes de contaminación microbiana pueden ser indicativos de contaminación de bajo nivel, el cual debe investigarse.

10.4.35.1 La investigación de fallas debe incluir el impacto potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último estudio de llenado simulado exitoso.

10.4.36 Los métodos de esterilización que se utilicen se deben apegar a lo establecido en la FEUM.

10.4.37 Tecnología soplado/llenado/sellado (Blow/fill/seal)

10.4.37.1 Para esta tecnología, se debe tener atención en por lo menos lo siguiente:

10.4.37.1.1 Diseño de equipos y calificación;

10.4.37.1.2 Validación de limpieza y esterilización;

10.4.37.1.3 Entorno en el que se encuentra el equipo;

10.4.37.1.4 Capacitación de los operadores; y

10.4.37.1.5 Las intervenciones en la zona crítica del equipo incluyendo cualquier montaje aséptico antes del comienzo de llenado.

10.5 Biológicos y Biotecnológicos.

10.5.1 Generalidades.

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

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

10.5.1.3 Los productos biológicos pueden ser obtenidos por extracción a partir de tejidos biológicos, propagación de agentes vivos en embriones o animales, cultivos microbianos o celulares, sin que medie un proceso de recombinación genética.

Las vacunas que hayan sido producidas por biotecnología molecular, que involucra la recombinación genética de una célula o microorganismo, deberán tratarse como productos biotecnológicos en el alcance de esta Norma.

10.5.1.4 La aplicación de los puntos 10.5.1 hasta 10.5.5.3.11 de esta Norma, son requisitos que aplican de manera general a la fabricación de los productos biológicos y biotecnológicos. Los requisitos específicos para hemoderivados están descritos en el punto 10.5.6 y sus subpuntos y los requisitos específicos para biotecnológicos se encuentran descritos en el punto 10.5.7 y sus subpuntos.

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

10.5.2 Personal.

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

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

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

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

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

10.5.2.3.3 El personal involucrado en la fabricación de vacuna BCG deberá estar sujeto a control médico periódico incluyendo pruebas de tuberculosis activa y placas de rayos X del pecho.

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

10.5.2.4.1 Todas las restricciones de paso del personal a las áreas y las medidas de control para evitar contaminación del producto, deberán estar basadas en una valoración de riesgo.

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

10.5.3 Instalaciones y equipos.

10.5.3.1 Las áreas dedicadas a la producción de vacunas o productos biotecnológicos que contengan agentes vivos o atenuados deberán ser diseñadas con el nivel de biocontención adecuado.

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

10.5.3.3 Se deben utilizar áreas de producción dedicadas para manejar microorganismos capaces de sobrevivir en el medio ambiente y para microorganismos patógenos (Nivel de Bioseguridad 3 y 4) hasta completar y verificar el proceso de inactivación. Para *Bacillus anthracis, Clostridium tetani* y *Clostridium botulinum*, se deben usar plantas de producción estrictamente dedicada para cada tipo de producto.

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

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

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

10.5.3.7 Después de haberse realizado el proceso de inactivación de vacunas de origen DNA recombinante, toxoides y extractos bacterianos, podrán ser formulados y llenados en las mismas áreas y equipos de otros productos estériles, considerando métodos de limpieza y descontaminación validados así como la valoración del riesgo correspondiente.

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

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

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

10.5.3.11 El sistema HVAC, incluyendo las unidades manejadoras de aire, debe ser diseñado, construido y mantenido para minimizar los riesgos de contaminación cruzada entre las diferentes áreas de fabricación.

10.5.3.11.1 Cuando se manejen microorganismos con nivel de bioseguridad 1 y 2, podrá recircularse el aire considerando el uso de gabinetes de bioseguridad y con base en una valoración de riesgos. Para el caso de microorganismos de un nivel de bioseguridad mayor a 2, no se podrá recircular el aire y deberá ser previamente tratado, a través de filtros HEPA, antes de su expulsión al exterior, el desempeño de estos filtros deberá ser verificado periódicamente.

10.5.3.12 Las áreas, equipos, materiales y utensilios utilizados deberán someterse a un proceso de inactivación validado. Deberán tomar medidas precautorias para evitar contaminación del sistema de drenaje con efluentes que contengan agentes infecciosos.

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

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

10.5.3.15 Cuando los procesos de producción no se realicen en sistemas cerrados y se requiera la adición de suplementos, medios, buffers, gases, entre otros, se deberán establecer las medidas para evitar la contaminación del producto y del medio ambiente, las cuales deben estar basadas en una valoración del riesgo.

10.5.4 Bioterio.

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

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

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

10.5.4.3.1 En la fabricación de productos biológicos en los que se requiera el uso de animales transgénicos, se debe garantizar la trazabilidad desde el origen de los animales hasta el lote de producción en el que fueron utilizados.

10.5.4.3.2 Para las diferentes especies animales, se deben definir criterios para su aceptación, éstos pueden incluir edad, peso y estado de salud de los animales. Estos criterios deben ser monitoreados y registrados.

10.5.5 Producción.

10.5.5.1 Control de insumos.

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

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

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

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

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

10.5.5.2 Banco celular y lote semilla.

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

10.5.5.2.2 La producción de medicamentos de origen biológico obtenidos por cultivo microbiano, cultivo celular o propagación en embriones o animales debe realizarse con base en bancos celulares maestros y de trabajo, y cuando así aplique según el diseño del proceso, en base a lotes semilla maestros y de trabajo.

10.5.5.2.3 El número de pases o de duplicaciones de la población entre el banco celular maestro y el cultivo celular del lote productivo al momento de su cosecha, debe corresponder a la condición autorizada.

10.5.5.2.4 Debe documentarse el origen de los bancos celulares, la construcción del sistema vector-hospedero para la proteína de interés, contarse con la caracterización del genotipo y fenotipo y el número de pases celulares que garantizan la estabilidad bajos las condiciones evaluadas. El origen y pase celular del lote semilla maestro y de trabajo debe ser documentado.

10.5.5.2.5 Debe documentarse la información sobre la estabilidad genética de los bancos celulares maestro y de trabajo. En caso de que se utilicen lotes semilla maestro y de trabajo, su estabilidad también deberá ser documentada. Algunos de los parámetros a considerar son la retención del segmento genético de interés y la pureza, mediante controles que demuestren que están libres de agentes microbianos adventicios y de otros contaminantes celulares ajenos al cultivo objeto.

10.5.5.2.6 Se deben conservar los registros de uso de los viales de los bancos celulares maestro y de trabajo y de las condiciones para su almacenamiento. En caso de que se utilicen lotes semillas maestro y de trabajo, se debe documentar las condiciones para su almacenamiento.

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

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

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

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

10.5.5.2.11 La caracterización de los bancos celulares debe incluir:

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

10.5.5.2.11.2 Características de crecimiento y morfología (técnicas microscópicas).

10.5.5.2.11.3 Cariotipo para líneas de células.

10.5.5.2.11.4 Número de pases.

10.5.5.2.12 El manejo de los lotes de siembra y de los bancos celulares, se debe realizar en ambientes que garanticen su estabilidad y pureza.

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

10.5.5.3 Control de la producción.

10.5.5.3.1 Los productos y materiales biológicos antes de su desecho deberán ser inactivados y en su caso neutralizados, antes de su disposición final, conforme a las disposiciones jurídicas aplicables.

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

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

10.5.5.3.4 La adición de sustratos, soluciones reguladoras, antiespumantes, soluciones para el ajuste de acidez o alcalinidad debe realizarse a través de un puerto que garantice la transferencia estéril de esos componentes o a través de filtros de esterilización de estos componentes.

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

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

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

10.5.5.3.6.2 Deben contar con medidas de descontaminación validadas con una cepa para cada organismo o grupo de organismos relacionados. Cuando se trate de diferentes cepas de la misma bacteria o virus similares, el proceso de descontaminación puede ser validado con una cepa representativa, a menos que haya una variabilidad significativa en su resistencia al agente descontaminante involucrado.

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

10.5.5.3.6.4 Se debe evitar una potencial contaminación viral desde los pasos pre-inactivación, eliminación viral y post-inactivación.

La aplicación de controles ambientales apropiados y el seguimiento, y cuando sea posible, la limpieza *in-situ* y la esterilización de los sistemas, junto con el uso de sistemas cerrados pueden reducir significativamente el riesgo de contaminación accidental y la contaminación cruzada.

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

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

10.5.5.3.9 La reutilización de la misma columna en diferentes etapas de procesamiento de un producto no es recomendable y la reutilización de la misma columna para diferentes productos no es aceptable. Los criterios de aceptación, las condiciones de funcionamiento, métodos de regeneración, duración de la vida y la sanitización o los métodos para la esterilización de columnas deben estar definidos y validados.

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

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

10.5.6 Hemoderivados

10.5.6.1 Generalidades

10.5.6.2 Se consideran hemoderivados a los productos obtenidos de algunos componentes sanguíneos, especialmente el plasma mediante procesos fisicoquímicos o biológicos, para aplicación terapéutica, diagnóstica, preventiva o en la investigación. Entre los cuales se incluyen:

10.5.6.2.1 Los Factores de la coagulación.

10.5.6.2.2 Las Inmunoglobulinas.

10.5.6.2.3 La Albúmina y soluciones de proteínas plasmáticas.

10.5.6.2.4 Otras fracciones del plasma aisladas o combinaciones de ellas.

10.5.6.2.5 Extracto dializable de leucocitos humanos (Factor de transferencia).

10.5.6.3 Los requisitos para la selección de donantes de sangre se encuentran establecidos en lo general en la NOM-253-SSA1-2012, así como en los requisitos del plasma humano para fraccionamiento en la FEUM.

10.5.6.4 Para el uso de plasma o productos intermediarios importados, se deberá cumplir con los criterios establecidos en la presente Norma.

10.5.6.5 Material de partida

10.5.6.6 El plasma utilizado para la fabricación de hemoderivados deberá proceder de sangre fraccionada de donación individual de sangre completa o de plasmaféresis no terapéutica de donantes, saludables y hayan cumplido con requisitos de Selección de Donantes y con los tiempos de cuarentena establecidos según el tipo de donación descritos en la NOM-253-SSA1-2012 y la FEUM.

10.5.6.6.1 Los concentrados de leucocitos utilizados en la fabricación de factor de transferencia deberán proceder de sangre fraccionada de donación individual de sangre completa de donantes regulares o de repetición, saludables y seleccionados que hayan acumulado dos evaluaciones clínicas documentadas en un año y en un mismo centro y hayan cumplido con requisitos de Selección de Donantes descritos en la NOM-253-SSA1-2012 y la FEUM.

10.5.6.6.1.1 La liberación final del producto Factor de transferencia procederá después de que las unidades hayan cumplido el tamizaje serológico y se hayan completado todas las pruebas de evaluación de virus relevantes mencionados en el punto 10.5.6.18 de esta Norma.

10.5.6.6.2 El banco de Sangre presentará la documentación que avale el cumplimiento del punto anterior.

10.5.6.7 El plasma utilizado para la fabricación de hemoderivados deberá ser colectado en establecimientos que cuenten con autorización de la Secretaría o de la autoridad competente para los establecimientos ubicados en el extranjero y auditados y aprobados por el fabricante del medicamento.

10.5.6.8 Los establecimientos que se propongan para el aprovechamiento del plasma residual para obtener hemoderivados deberán ser evaluados por la Secretaría de conformidad con la Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición

de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. y, por lo que hace a la infraestructura para el manejo y almacenamiento del plasma, deberán cumplir con el marco jurídico aplicable.

10.5.6.8.1 Para la obtención del permiso de salida de producto de seres humanos (plasma) se deberá presentar evidencia de cumplimiento del punto anterior y copia de la licencia sanitaria de los bancos de sangre de los cuales se obtuvo el plasma.

10.5.6.8.2 Previo a la solicitud del permiso de internación de los hemoderivados obtenidos bajo el convenio de aprovechamiento de plasma deberán presentar a la COFEPRIS el balance plasmaâproducto hemoderivado.

10.5.6.9 Los establecimientos receptores del plasma residual deberán someter a la Secretaría el Expediente Maestro del Plasma y mantenerlo actualizado anualmente.

10.5.6.10 Se deberá suscribir un contrato técnico entre el fabricante y el establecimiento de recolección y fraccionamiento inicial de sangre para el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación y las concernientes al almacenamiento y transporte del plasma para fraccionamiento en cumplimiento de las medidas que garanticen la recuperación de proteínas lábiles y no lábiles en el plasma, especificadas en la FEUM.

10.5.6.10.1 El cumplimiento de estos contratos será verificado periódicamente, bajo el sistema de aprobación de proveedores.

10.5.6.11 Las unidades individuales de sangre/plasma deberán estar etiquetadas de acuerdo a las especificaciones recomendadas en la NOM-253-SSA1-2012 y al menos indicar:

10.5.6.11.1 Nombre del producto

10.5.6.11.2 Volumen o peso

10.5.6.11.3 Identificación del donante

10.5.6.11.4 Establecimiento de recolección

10.5.6.11.5 Caducidad

10.5.6.11.6 Temperatura de almacenamiento

10.5.6.11.7 Nombre, contenido y volumen del anticoagulante

10.5.6.11.8 Resultado de pruebas serológicas

10.5.6.11.9 Grupo Sanguíneo

10.5.6.12 La fabricación de hemoderivados se realizará a partir de cargas de mezclas de plasma definidas con un máximo de 15000 donaciones, de las que se conozcan detalladamente los datos de las unidades de plasma que los componen.

10.5.6.13 Las muestras de retención de cada donación serán identificadas de manera que sea trazable la información con la donación y se mantendrán a temperatura como mínimo de â30 °C.

10.5.6.13.1 Estas muestras de retención se deberán conservar hasta un año después de la fecha de caducidad del producto de mayor vigencia obtenido de la mezcla en que se usó el plasma.

10.5.6.14 El extracto dializable de leucocitos humanos o el plasma utilizado para la fabricación de hemoderivados deberá contar con la constancia de análisis que incluya las pruebas realizadas por el establecimiento que hizo la recolección indicadas en la NOM-253-SSA1-2012 y la FEUM.

10.5.6.15 El establecimiento de fraccionamiento de plasma deberá evaluar la presencia de ácidos nucleicos (mediante NAT) de los Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) 1 y 2, virus de hepatitis A (VHA), virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC), y parvovirus B19 (ej. Por reacción en cadena de la polimerasa), en minimezclas de plasma antes de que las unidades (bolsas o botellas) sean liberadas para la conformación de las mezclas o cargas de fraccionamiento.

10.5.6.16 Se debe repetir la evaluación de ácidos nucleicos en las mezclas constituidas para fraccionamiento.

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

10.5.6.18 Sólo podrá autorizar el uso de mezclas de plasma con resultados negativos de Marcadores Serológicos Negativos para VIH, VHB y VHC y de Ácidos Nucleicos Negativos para VIH 1 y 2, VHA, VHB, VHC [< 100 UI/L], PVB19 [< 104 UI ADN viral/mL]), Proteínas Totales (50 g/L) y FVIII (= 0.7 UI/mL) de acuerdo con lo establecido en la NOM-253-SSA1-2012, en la FEUM y recomendaciones de la OMS.

10.5.6.19 Deben establecer procedimientos para la inspección visual de las bolsas o botellas individuales antes de la mezcla, proceso de descongelación de plasma, la apertura y realización de la mezcla.

10.5.6.20 Se reportará el tamaño de la mezcla de plasma, en número de donaciones y en litros.

10.5.6.21 Se mantendrán registros que permitan la trazabilidad del origen y controles a que fue sometida cada donación. Estos registros se conservarán como mínimo un año con posterioridad a la fecha de vencimiento del producto terminado con mayor tiempo de vida útil.

10.5.6.22 Se conservarán muestras de retención de cada mezcla de plasma las que se mantendrán por igual periodo que los registros. Las muestras de retención se almacenarán a temperaturas como mínimo de -30 °C.

10.5.6.23 Expediente Maestro del Plasma (EMP).

10.5.6.24 El Expediente Maestro del Plasma (EMP) será diseñado en conjunto por el fabricante de Hemoderivados y los Bancos de Sangre proveedores de plasma y contendrá la información común sobre el plasma, desde la recolección hasta las mezclas de plasma. En donde se incluya la información concerniente para la producción de todas las fracciones intermedias incluyendo, componentes de los excipientes y principios activos.

10.5.6.25 El EMP debe contener como mínimo:

10.5.6.25.1 Identificación y direcciones de los centros de recolección y Bancos de Sangre proveedores de sangre y plasma incluyendo cualquier subcontratista y cualquier sitio separado para el ensayo de las donaciones individuales, para cada Banco de Sangre.

10.5.6.25.2 Demostración de la evaluación y aceptación de proveedores de plasma como materia prima farmacéutica.

10.5.6.25.3 Constancia de que los Bancos de Sangre se encuentran autorizados por la COFEPRIS, así como de que son inspeccionados regularmente por la COFEPRIS en coordinación con el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea (CNTS), conforme al instrumento consensual que para tal fin se suscriba.

10.5.6.25.4 Información sobre las auditorías realizadas por o en nombre del solicitante/titular del Registro de Medicamentos del producto y sobre cualquier certificación por otras organizaciones (nombre y frecuencia).

10.5.6.25.5 Copia del convenio o contrato entre el fabricante de Hemoderivados y los Bancos de Sangre proveedores de plasma.

10.5.6.25.6 Información sobre el tipo de donación, según procedencia del plasma en: sangre fraccionada de sangre total o plasmaféresis, y el tipo de donantes.

10.5.6.25.7 Los registros de los donantes de plasma y su caracterización, de acuerdo a los procedimientos que definan los criterios de selección, los resultados de las pruebas de detección de enfermedades infecciosas de transmisión sanguínea y los registros de selección/exclusión de donantes de acuerdo al punto 2.14 del apartado de referencias de esta Norma y a la FEUM.

10.5.6.25.8 Información sobre los ensayos utilizados para la detección de agentes infecciosos y su validación que incluya como mínimo: nombre comercial, fabricante, número de registro del kit de diagnóstico si se encuentra registrado en el país, o en su defecto, certificación que avale su calidad, los niveles de detección, sensibilidad y especificidad resumidos según tabla 1, así como el criterio de aceptabilidad o rechazo, incluyendo la política de reensayos y pruebas confirmatorias y sus algoritmos.

Parámetro	Método de Evaluación	Marca comercial del kit de diagnóstico	Fabricante	Usado para		Lugar de evaluación
				Donaciones individuales	Minimezclas/ Mezclas de plasma	
HBsAg						
Anticuerpos Anti-VIH 1 y 2						
Anticuerpos Anti-VHC						
NAT para RNA del VHC						
ADN del PB19						
Otras evaluaciones						

Tabla 1.

10.5.6.25.9 Informe de los resultados de las evaluaciones practicadas a las donaciones y su aceptación o rechazo de acuerdo a las especificaciones de la FEUM y del punto 10.5.6.18 de esta Norma.

10.5.6.25.9.1 Cuando se practiquen ensayos con minimezclas se deberán proporcionar los detalles del racional de su uso y del método empleado incluyendo el número y listado de muestras incluidas como aparecen resumidos en la tabla 2.

Parámetro	Evaluación realizada en:		
	Donaciones individuales	Minimezclas (tamaño)	Mezclas de plasma
HBsAg			
Anticuerpos Anti-VIH 1 y 2			
Anticuerpos Anti-VHC			
NAT para RNA del VHC			
ADN del PB19			
Otras evaluaciones			

Tabla 2.

10.5.6.25.10 Información sobre el establecimiento de un Sistema de Información posterior a la donación.

10.5.6.25.11 Información sobre el procedimiento mediante el cual se comunicará inmediatamente a la COFEPRIS y al CNTS cualquier evento que ocurra en el que se detecte una falla crítica en un Banco de Sangre y las medidas tomadas al respecto.

10.5.6.25.12 Información epidemiológica sobre la incidencia y prevalencia de positivos confirmados en donantes que acuden a los establecimientos de recolección y Bancos de Sangre seleccionados como proveedores, obtenidas de fuentes oficiales y de la autoridad sanitaria correspondiente.

10.5.6.25.13 Informe sobre la incidencia de seroconversiones y partículas infecciosas positivas confirmadas en donantes (por número de donantes y por número de donaciones).

10.5.6.25.14 Descripción de los procedimientos empleados para asegurar que el almacenamiento y la transportación del plasma, es ejecutada en las condiciones adecuadas, especificando el tiempo máximo y temperatura de almacenamiento del plasma y del tiempo y temperatura durante la transportación, en cumplimiento con las BPF y especificaciones de la FEUM. Confirmar que las condiciones de almacenamiento y transportación han sido validadas.

10.5.6.25.15 Información de los procedimientos de mantenimiento de inventarios y de cuarentena para el plasma y proporcionar la justificación para el periodo elegido para cualquier periodo de retención de inventario.

10.5.6.26 El fabricante de hemoderivados verificará que el material de partida no sea obtenido de poblaciones que presenten una elevada prevalencia de infecciones transmitidas por la sangre, relacionadas con los marcadores relevantes que son tamizados rutinariamente. También comprobará que el material de partida no haya sido obtenido en campañas de donación de sangre realizadas durante brotes conocidos de una enfermedad infecciosa, en particular hepatitis A.

10.5.6.27 Información sobre las características técnicas de las bolsas empleadas para la obtención de la sangre y/o plasma y del anticoagulante empleado, describiendo:

10.5.6.27.1 Tipo de bolsa, que incluya la descripción de las especificaciones de la bolsa, identidad del material plástico involucrado y del procedimiento de esterilización y su validación. Pruebas de ausencia de sustancias tóxicas residuales.

10.5.6.27.2 Fabricante

10.5.6.27.3 Composición y calidad de la solución anticoagulante.

10.5.6.27.4 Resultados de un estudio de estabilidad en tiempo real del almacenamiento de plasma en el recipiente en cuestión.

10.5.6.27.5 Constancia de registro otorgado por la COFEPRIS.

10.5.6.28 Los datos epidemiológicos de los Bancos de Sangre se evaluarán periódicamente, de forma conjunta entre el fabricante de hemoderivados y los Bancos de Sangre, reportándose como mínimo, los siguientes datos:

10.5.6.28.1 Incidencia de seroconversiones positivas confirmadas en donantes (por número de donantes y por número de donaciones).

10.5.6.28.2 Prevalencia de positivos confirmados en nuevos donantes.

10.5.6.29 Estos informes serán parte del Expediente Maestro del Plasma y se actualizarán con la misma periodicidad.

10.5.6.30 Sistema de información posterior a la donación.

10.5.6.31 Se debe establecer un sistema documentado y fácilmente accesible que asegure la trazabilidad del plasma desde el donante hasta los productos finales y viceversa. Este sistema debe cumplir con las disposiciones jurídicas aplicables en materia de datos personales.

10.5.6.32 Este sistema describirá los mecanismos de información mutua entre el Banco de Sangre y el fabricante de hemoderivados, de modo que ellos puedan informarse el uno al otro, con posterioridad a la donación, si:

10.5.6.32.1 Se encuentra que el plasma no es apto para su utilización en el proceso de fabricación de hemoderivados;

10.5.6.32.2 Una donación posterior de un donante previamente encontrado negativo para marcadores virales se encuentra positiva para cualquiera de éstos o se detecta carga viral por determinación de ácidos nucleicos;

10.5.6.32.3 Se descubre que los ensayos para marcadores virales no han sido llevados a cabo de acuerdo a procedimientos aprobados;

10.5.6.32.4 El donante desarrolla la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD), en la forma tradicional o en su variante (vCJD);

10.5.6.32.5 Se detecta que el plasma recibido para fabricación de hemoderivados proviene de una unidad o componente de la sangre que causó efectos adversos a la transfusión.

10.5.6.33 Si se considera un límite de tiempo máximo prefijado entre la donación y la identificación de la información post-colecta, de modo que la información descubierta después de este periodo no desencadene acciones posteriores. Se requiere que este límite esté claramente establecido, documentado y justificado en el sistema.

10.5.6.34 El sistema garantizará la realización de ensayos adicionales a muestras de unidades individuales o de mezclas de plasmas de donaciones previas (como mínimo hasta 6 meses antes de la última donación negativa). En tales casos las donaciones que no han sido procesadas serán identificadas y retiradas.

10.5.6.35 Se realizará una evaluación cuidadosa de la información recibida, con vistas a determinar si ésta compromete la seguridad de los lotes de producto distribuidos y se requiere su retiro, según lo establecido en el sistema de retiro de productos del fabricante.

10.5.6.36 Se llevará a cabo, tan pronto como se reciba la información, una revaloración de toda la documentación del lote o lotes involucrados.

10.5.6.37 Los resultados de esta evaluación se pondrán inmediatamente a disposición de la COFEPRIS, para su conocimiento y acciones correspondientes, en cualquier caso donde existan evidencias de que una donación contribuyente a una mezcla de plasma se encontrara infectada con VIH o Virus Hepatitis A, B o C o parvovirus B19 y se brindarán los argumentos del fabricante respecto a la continuación de la fabricación a partir de la mezcla implicada o de la retirada del(os) producto(s).

10.5.6.38 Con respecto al riesgo de transmisión de CJD (esporádica, familiar o iatrogénica) así como de la variante de CJD (vCJD), como medida de precaución resulta prudente retirar del mercado los lotes de productos medicinales derivados del plasma involucrados si un donante para un pool de plasma es considerado altamente sospechoso de presentar vCJD por un centro de referencia reconocido.

10.5.6.39 Producción:

10.5.6.39.1 El proceso de fabricación de derivados del plasma incluye etapas de proceso como descongelamiento, mezcla de plasma, fraccionamiento, purificación, inactivación y remoción de virus, formulación, llenado y acondicionado.

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

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

10.5.6.41 Se podrá adicionar anticoagulantes como antitrombina y heparina en varias etapas del proceso de fabricación de factores de la coagulación para minimizar la activación. Los materiales su uso y concentraciones residuales deberán ser documentados en cada etapa y el producto final.

10.5.6.42 Se incluirán procesos diseñados específicamente para inactivar virus envueltos y no envueltos y con capacidad de remover virus y otros agentes con capacidad infectiva tales como bacterias y parásitos.

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

10.5.6.44 Se deberá validar el proceso de fraccionamiento y purificación, mediante el cual se demuestre que los contaminantes residuales se reducen sistemáticamente.

10.5.6.45 Los procesos para la fabricación de hemoderivados estarán validados para demostrar su capacidad de inactivación y/o eliminación de los virus conocidos y no bien conocidos potencialmente contaminantes a un nivel máximo de reducción total de la carga infecciosa incluyendo las condiciones del peor caso, de acuerdo a lo establecido en la FEUM.

10.5.6.45.1 Los procesos de inactivación y eliminación de patógenos deben ser procesos dedicados e independientes del proceso de purificación.

10.5.6.45.2 Se debe considerar una combinación de factores para el cálculo e interpretación para determinar la efectividad de la etapa de inactivación/remoción viral.

La efectividad del proceso debe ser establecida para la reducción total de la carga patogénica mayor de 4 log10.

Sin embargo la reducción en el número log10 no debe ser usado individualmente como una medida absoluta para medir la efectividad de la etapa de inactivación/remoción viral. Por lo que la suma de dichos métodos debe dar un valor final mayor a 10 log10.

10.5.6.45.3 Se realizarán las validaciones de los procesos para demostrar la consistencia y calidad en la fabricación de los diferentes productos en garantía de la integridad y actividad biológica esperadas.

10.5.6.46 El material que ha sido procesado en una etapa de inactivación o remoción viral, se encontrará separado e identificado adecuadamente del material no tratado, durante todas las etapas de producción con vistas a prevenir la contaminación cruzada.

10.5.6.47 El fabricante demostrará la consistencia de las condiciones de fabricación y las especificaciones de cada producto, con al menos tres lotes consecutivos que sean representativos de la máxima escala de producción. Los lotes utilizados para el estudio de consistencia serán provenientes de diferentes cargas o mezclas de plasma.

10.5.6.48 Se considerarán en los estudios de consistencia los siguientes indicadores, como mínimo:

10.5.6.48.1 Rendimientos en las diferentes etapas.

10.5.6.48.2 Eliminación de contaminantes.

10.5.6.48.3 Cumplimiento con las especificaciones de calidad de productos intermedios y finales.

10.5.6.48.4 Evaluación de posibles productos de degradación y/o agregación, que conlleven a pérdida de la actividad biológica del ingrediente activo y/o que afecten la seguridad del producto.

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

10.5.7 Productos biotecnológicos.

10.5.7.1 Instalaciones y equipos.

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

10.5.7.1.1.1 La fabricación de distintos biofármacos en las mismas instalaciones y equipos podrá realizarse mediante campañas y previa valoración de riesgo.

10.5.7.1.1.2 La clasificación de las áreas de fabricación de los biofármacos serán definidas de acuerdo al proceso, previa valoración de riesgo.

10.5.7.1.2 Los procesos de formulación, llenado y acondicionado podrán llevarse a cabo en instalaciones no dedicadas y clasificadas conforme al Apéndice A Normativo de esta Norma, previa valoración de riesgo.

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

10.5.7.2 Bioproceso.

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

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

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

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

10.5.7.2.2.3 Cuando aplique, seguridad viral.

10.5.7.2.2.4 Control de impurezas.

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

10.5.7.2.4 Se debe tener un procedimiento para detectar contaminantes.

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

10.5.7.2.6 Se debe tener un procedimiento para la descontaminación de los equipos o sistemas causantes de la contaminación.

10.5.7.3 Cultivo celular y/o microbiano.

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

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

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

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

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

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

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

Las condiciones de fabricación para la preparación de sub-fragmentos de anticuerpos (por ejemplo, Fab, F(ab')2, scFv) y otras modificaciones (por ejemplo, radiomarcaje, conjugación, unión química) deben estar de acuerdo con los parámetros validados.

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

10.5.7.4 Cosecha y purificación.

10.5.7.4.1 Los procesos de cosecha, inactivación y/o purificación, deben asegurar que el producto intermedio o el biofármaco se obtienen con una calidad consistente.

10.5.8 Control de calidad.

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

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

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

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

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

10.5.9 Cadena de frío.

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

10.5.9.2 Todos los equipos para el almacenamiento deben ser calificados.

10.5.9.3 La cadena de frío debe ser validada.

10.5.9.4 Se debe contar con un sistema de monitoreo continuo de temperatura, para demostrar que la cadena de frío se ha mantenido y establecer por escrito las características de los contenedores, la configuración de los empaques y las responsabilidades de las personas involucradas en este proceso.

10.5.9.5 Se debe establecer el tiempo que el producto puede permanecer fuera de refrigeración con base en estudios de estabilidad que aseguren que se mantiene dentro de especificaciones.

10.5.9.6 Las excursiones de temperatura deben ser investigadas y deben establecerse las CAPA correspondientes.

10.5.9.7 Debe existir un sistema de respaldo y un plan de contingencia para asegurar que en situaciones de emergencia se mantienen las condiciones de almacenamiento requeridas por el producto.

10.5.10 Liberación de producto terminado.

10.5.10.1 La liberación de productos biológicos se sujetará a lo establecido en las disposiciones jurídicas aplicables.

10.5.10.2 Los medicamentos biotecnológicos de fabricación nacional deben cumplir con lo que se indica en el punto 12 de esta Norma.

10.5.10.3 Para medicamentos biotecnológicos de importación se deberá cumplir con el punto 12 de esta Norma, con excepción del punto 12.4 de esta Norma, además con lo siguiente:

10.5.10.3.1 Contar con el certificado analítico del fabricante.

10.5.10.3.2 Contar con un certificado analítico distinto al del fabricante, mediante el análisis de muestras acorde a la FEUM vigente y sus suplementos o de acuerdo a métodos analíticos validados.

10.5.10.3.2.1 Los análisis correspondientes podrán ser realizados en su laboratorio de control de calidad o por un establecimiento que cuente con certificado de BPF emitido por la Secretaría.

10.5.10.3.3 Cuando el fabricante cuente con un certificado de BPF del biofármaco y del medicamento, emitido por la Secretaría con alcance al sitio de análisis del producto terminado presentará sólo el certificado analítico del fabricante.

10.5.10.3.4 Acreditar que el lote y la muestra durante el transporte se mantuvo dentro de las condiciones adecuadas de temperatura y que el sistema contenedor-cierre no se afectó durante la transportación.

10.6 Gases medicinales.

10.6.1 Generalidades.

10.6.1.1 Los gases medicinales pueden ser obtenidos a través de fuentes naturales o procesos químicos, seguidos del proceso de purificación y envasado de éstos. En este capítulo se enlistan requisitos específicos en su producción, instalaciones, equipos y servicios.

10.6.1.2 Los gases medicinales deben cumplir con lo establecido en el capítulo específico de la FEUM.

10.6.2 Documentación.

10.6.2.1 Se debe asegurar la trazabilidad del llenado de los contenedores de gas medicinal por cada lote.

10.6.2.2 Debe existir un expediente de cada lote de gas destinado a surtir gases a granel, este expediente debe incluir al menos lo siguiente:

10.6.2.2.1 Nombre del producto.

10.6.2.2.2 Composición y pureza.

10.6.2.2.3 Número de lote.

10.6.2.2.4 Identificación de referencia para el tanque cisterna donde se transportó el gas.

10.6.2.2.5 Fecha y hora de la operación de llenado.

10.6.2.2.6 Identificación de la(s) persona(s) que llevan a cabo el llenado del tanque cisterna.

10.6.2.2.7 Trazabilidad a tanques cisterna utilizados.

10.6.2.2.8 Actividades de llenado.

10.6.2.2.9 Certificado de análisis de producto terminado que incluya las especificaciones establecidas en la FEUM, resultados y referencias de los métodos de análisis utilizados.

10.6.2.2.10 Referencias cruzadas al estado de calibración de los instrumentos utilizados.

10.6.2.2.11 Las desviaciones durante el proceso deben documentarse e investigarse antes de la liberación del lote.

10.6.2.3 Debe existir un expediente del llenado por cada lote de cilindros o termo (dewar) y éste debe contener al menos lo siguiente:

10.6.2.3.1 Nombre del producto.

10.6.2.3.2 Composición y pureza.

10.6.2.3.3 Número de lote.

10.6.2.3.4 Fecha y hora del llenado.

10.6.2.3.5 Etapas críticas y parámetros de la operación de llenado, tales como: recepción de materia prima, preparación y limpieza del equipo y línea de llenado, llenado indicando equipo utilizado y quién realizó cada operación.

10.6.2.3.6 Identificación, capacidad nominal y número de serie de los cilindros o termo (dewar) antes del llenado.

10.6.2.3.7 Actividades de pre-llenado.

10.6.2.3.8 Controles de proceso para el llenado.

10.6.2.3.9 Una muestra de la etiqueta de identificación del lote conteniendo la descripción del producto, contenedor cierre, contenido, fecha de producción y fecha de caducidad.

10.6.2.3.10 Certificado de análisis de producto terminado que incluya las especificaciones establecidas en la FEUM, resultados y referencias de los métodos de análisis utilizados.

10.6.2.3.11 Referencias cruzadas al estado de calibración de los instrumentos utilizados.

10.6.2.3.12 Número de cilindros o termo (dewar) rechazados y motivo del rechazo.

10.6.2.3.12.1 Se debe contar con un reporte de inspección de los cilindros o termo (dewar) que indique que cumple con las especificaciones y requisitos establecidos en la FEUM.

10.6.2.3.13 Conciliación de cilindros o termo (dewar) llenos aprobados y rechazados.

10.6.2.3.14 Las desviaciones durante el proceso de llenado deben documentarse e investigarse antes de la liberación del lote.

10.6.3 Personal.

10.6.3.1 Todo el personal relacionado con la fabricación de gases medicinales deberá recibir entrenamiento en normas de seguridad, manejo de cilindros sujetos a presión y específico a las propiedades de los gases y tipo de productos en los que interviene incluyendo aquel personal que no participa directamente en la producción del gas medicinal como mantenimiento, mantenimiento a envases, control de calidad y los conductores de los camiones que transportan el gas.

10.6.3.2 Todo el personal subcontratado que interviene en actividades que puedan afectar la calidad del producto debe ser entrenado.

10.6.4 Instalaciones y equipos.

10.6.4.1 La fabricación de gases medicinales se realiza en circuito cerrado, por lo que las instalaciones para su fabricación deberán estar diseñadas acorde a los requisitos del proceso, sus requisitos no están contemplados en el Apéndice A (Normativo).

10.6.4.2 Las áreas donde se realice la revisión, preparación, llenado y almacenamiento de cilindros y termos (dewar) deben ser independientes y específicas para la fabricación y/o acondicionamiento de gases medicinales. El uso compartido de instalaciones con la producción de mismos gases con otro grado es posible, siempre y cuando se sigan los mismos estándares de calidad y cumplimiento de BPF y previa valoración del riesgo. Durante el llenado no debe existir mezcla de diferentes grados de producto.

10.6.4.3 El uso de cilindros y termos (dewar) deben ser dedicados a la fabricación y/o acondicionamiento de gases medicinales.

10.6.4.4 Las instalaciones deben ser diseñadas de tal manera que exista el suficiente espacio para llevar a cabo las operaciones de fabricación, análisis y almacenamiento que eviten posibles riesgos de contaminación cruzada.

10.6.4.5 Deben existir áreas delimitadas para los diferentes gases que se producen y almacenen.

10.6.4.6 Debe existir una clara identificación, segregación y sistema de control de contenedores de gases medicinales incluyendo tanques cisterna en las diferentes etapas del proceso como pueden ser: revisión, llenado, cuarentena, aprobado, rechazado.

10.6.4.7 Se debe establecer un sistema de control en los cilindros y termos (dewar) para identificar las diferentes etapas del proceso.

10.6.4.8 Los cilindros y termos (dewar) vacíos deben clasificarse, revisarse, darles mantenimiento en áreas techadas si requieren y mantenerse en un nivel de limpieza acorde al área donde se van a utilizar.

10.6.4.9 Los equipos deben ser diseñados de tal manera que eviten el riesgo de contaminación cruzada entre distintos gases, las tuberías utilizadas deben evitar conexiones entre distintos gases y contar con dispositivos anti-retorno de flujo de gas.

10.6.4.10 Las conexiones de los cabezales múltiples deben ser específicas para cada tipo de gas, acorde con lo establecido en la FEUM.

10.6.4.11 Debe establecerse un sistema para el control y uso de adaptadores para sistemas baipás en las distintas etapas de producción de los gases medicinales.

10.6.4.12 Los tanques cisterna deben ser dedicados a un tipo de gas y podrá transportarse o almacenarse gas de otro grado, siempre y cuando cumpla como mínimo con la misma calidad del gas medicinal, las BPF y lo establecido en la FEUM.

10.6.4.12.1 Los tanques cisterna deben contar con dispositivos para evitar el retorno de producto del tanque de almacenamiento del cliente.

10.6.4.12.2 Si el tanque cisterna de gases licuados, cuenta con un sistema de llenado de dos mangueras para equilibrar la presión entre el tanque del cliente y el tanque cisterna las primeras entregas deben ser para grado medicinal y las entregas posteriores para otras aplicaciones.

10.6.4.13 Se debe validar el uso de sistemas de suministro comunes de gas a través de cabezales múltiples para gases medicinales y gases no medicinales para prevenir contaminación cruzada por retroceso.

10.6.4.14 El uso de cabezales múltiples debe ser dedicado a un solo gas medicinal, o a mezclas de gases medicinales en diferentes concentraciones, el uso compartido con otros grados es posible siempre y cuando se sigan los mismos estándares de calidad y cumplimiento de BPF y previa valoración del riesgo.

10.6.4.15 Durante el mantenimiento, limpieza y purga de los equipos se deben tomar las medidas para no afectar la calidad de los gases, deben existir procedimientos para realizar estas actividades.

10.6.4.16 Cuando en una operación de mantenimiento de un equipo se rompa la integridad del sistema, esto se debe documentar y se deben tomar las medidas que aseguren que el equipo vuelve a operar en condiciones de sistema cerrado.

10.6.4.17 Después del mantenimiento, limpieza y purga de un equipo se debe asegurar que éste quedó libre de cualquier contaminante que pueda afectar la calidad del producto final.

10.6.4.18 Se debe establecer un sistema que describa las acciones a tomar para el control de los tanques cisterna antes de cargarlos nuevamente para prevenir la contaminación cruzada, éstos deben incluir controles analíticos.

10.6.4.19 Los equipos utilizados en la fabricación y/o acondicionamiento de gases medicinales como compresores, filtros, intercambiadores de calor, separadores de humedad, tanques de almacenamiento, cabezales múltiples, válvulas, mangueras y conexiones cuando estén en contacto con el gas medicinal deben ser limpiados cuando se rompa la integridad del sistema, usando técnicas validadas.

10.6.4.20 Se deben instalar dispositivos de medición para determinar la presión del gas llenado en los cilindros.

10.6.4.21 Se deben instalar dispositivos de medición de vacío de manera que se puedan leer fácilmente, y deberán estar protegidos en contra de presurización excesiva, y deberán retornar a presión atmosférica para poder llevar a cabo una revisión a cero.

10.6.4.22 Se debe llevar a cabo la revisión a cero de los manómetros antes de cada uso y debe documentarse.

10.6.4.23 La medición de la temperatura del lote de producción durante el proceso debe ser realizada en la pared de un cilindro por un instrumento calibrado.

10.6.5 Producción.

10.6.5.1 Control de insumos.

10.6.5.1.1 Cuando se utilicen gases a granel para la fabricación o llenado de gases medicinales o sus mezclas, éstos deben cumplir con las especificaciones establecidas en la FEUM para la producción, así como aquéllos extraídos por fuentes naturales.

Cuando se utilice aire atmosférico como materia prima, éste se debe filtrar en el punto de entrada para restringir la admisión de partículas sólidas e impurezas a los gases.

10.6.5.1.2 La conservación de muestras de retención no aplica para insumos utilizados en la fabricación de gases medicinales.

10.6.5.1.3 Cuando se reciba un nuevo cargamento de gas y sea trasvasado a un tanque de almacenamiento que contenga el mismo tipo de insumo, la mezcla generada debe ser analizada y cumplir con los requisitos establecidos en la FEUM.

10.6.5.2 Control de la producción.

10.6.5.2.1 Transferencia y entrega de gas medicinal a granel.

10.6.5.2.1.1 Se debe validar la transferencia de gas medicinal a granel de los tanques de almacenamiento primario para evitar la contaminación cruzada. Las líneas de transferencia deben estar equipadas con válvulas que eviten el retorno de los gases. Las conexiones flexibles, mangueras y conectores deben tratarse mediante purga o venteo y barrido.

10.6.5.2.1.2 Las mangueras y conexiones utilizadas para la transferencia de gases deben ser específicas por cada tipo de gas y deberán contar con tapa protectora mientras no estén en uso.

10.6.5.2.1.3 Cuando se utilicen adaptadores para la conexión de tanques cisterna, deberán ser dedicados para cada tipo de gas.

10.6.5.2.1.3.1 Los gases medicinales a granel pueden ser almacenados en el mismo tanque de almacenaje de gases no medicinales siempre y cuando la calidad del gas no medicinal sea por lo menos igual a aquélla de los gases medicinales.

10.6.5.2.2 Llenado de contenedores de gases medicinales y etiquetado de cilindros y termos (dewar).

10.6.5.2.2.1 Se debe determinar el lote o lotes de gas antes del llenado y éste debe estar aprobado previo a su uso. El número de lote del gas se definirá por la operación de llenado.

10.6.5.2.2.2 Para el proceso de producción continuo se deben instalar controles en proceso que aseguren que el gas cumple las especificaciones durante todo el proceso de llenado.

10.6.5.2.2.3 Los contenedores de gases medicinales incluyendo tanques cisterna deben ser de materiales de características conforme a las condiciones del Registro sanitario y éstos deben ser dedicados por tipo de gas o mezcla de gases.

10.6.5.2.2.4 Para el control de los cilindros y termos (dewar), se debe utilizar un código de colores en concordancia con lo establecido en la FEUM.

10.6.5.2.2.5 Los cilindros, termos (dewar) y válvulas deben ser revisados antes de utilizarlos en producción y previo al llenado para asegurar su correcto funcionamiento y que no cuenten con daños visibles o tengan contaminación de grasas o aceites, en caso de no cumplir con lo establecido, éstos deben ser identificados, separados y enviados a mantenimiento.

10.6.5.2.2.6 Las operaciones de control o de mantenimiento no deben afectar la producción de un gas medicinal o representar un riesgo para la calidad o seguridad de éste.

10.6.5.2.2.7 El agua utilizada para la prueba de presión hidrostática aplicada en cilindros debe ser por lo menos de calidad potable.

10.6.5.2.2.8 Las operaciones de control o mantenimiento de los cilindros deben incluir una inspección visual interna y un proceso de secado antes de colocar la válvula para prevenir la contaminación con agua u otros contaminantes.

10.6.5.2.2.9 Después de la instalación de cada válvula ésta debe mantenerse cerrada para evitar la contaminación del cilindro.

10.6.5.2.2.10 Debe establecerse un sistema que asegure la trazabilidad de los contenedores de gases medicinales incluyendo tanques cisterna.

10.6.5.2.2.11 Se deben establecer controles en los cilindros previos al llenado:

10.6.5.2.2.12 La limpieza de los cilindros deben incluir métodos de vacío y purga validados.

10.6.5.2.2.13 Se debe asegurar que las etiquetas de lotes anteriores fueron retiradas.

10.6.5.2.2.14 Se debe verificar que la conexión de acoplamiento del cilindro o termo (dewar) corresponde al tipo de gas a llenar conforme a la FEUM.

10.6.5.2.2.15 Se debe verificar que las válvulas utilizadas sean inspeccionadas previo y durante el llenado y esta actividad debe registrarse.

10.6.5.2.2.16 Se debe verificar que los cilindros estén dentro del periodo de vigencia de su revisión periódica y que cumplen con lo establecido en la FEUM.

10.6.5.2.2.17 Se debe verificar que el código de color del cilindro corresponde a la especificada para el gas a llenar.

10.6.5.2.2.18 Debe realizarse un barrido o purga de línea antes del proceso de llenado.

10.6.5.2.2.19 Se debe implementar un sistema para prevenir riesgos de contaminación cruzada en los cilindros vacíos para un nuevo llenado. Este sistema debe validarse.

10.6.5.2.2.20 Se deben establecer los controles en proceso para asegurar el correcto llenado de los cilindros o envases criogénicos.

10.6.5.2.2.21 Se debe realizar la prueba de fuga por un método validado a cada cilindro y termo (dewar) lleno antes de colocar un sello de garantía.

10.6.5.2.2.22 Se deben proteger las salidas de las válvulas de los cilindros y termos (dewar) y deben estar provistos de un sello de garantía.

10.6.5.2.2.23 Cada cilindro y envase criogénico debe ser etiquetado. El número de lote y la fecha de caducidad pueden estar en una etiqueta por separado.

10.6.5.2.2.24 Debe validarse el proceso de mezclado de un gas medicinal producido por la composición de dos o más gases, ya sea en línea, antes del llenado o directamente dentro de los cilindros.

10.6.5.2.2.24.1 Cuando el llenado de mezclas sea de manera individual deberá analizarse cada cilindro.

10.6.5.2.2.25 Se deben tener especificaciones de diseño de las etiquetas de gases medicinales. Las etiquetas deben ser expedidas por personal autorizado.

10.6.5.2.2.26 El fabricante/envasador de gases medicinales, debe garantizar el contenido de los cilindros, cuando estos últimos son propiedad del cliente.

10.6.6 Distribución.

10.6.6.1 Está permitido transportar gases medicinales en las mismas unidades de reparto en donde se encuentren cilindros o termos (dewar) gases industriales, siempre y cuando éstos se encuentren correctamente identificados.

10.6.6.2 Los cilindros o termos (dewar) de gas deberán estar protegidos durante el transporte, de modo que sean entregados a los clientes en un estado limpio compatible con el ambiente en el cual serán usados.

10.6.6.3 Se debe contar con un sistema para el manejo de devoluciones que establezca la recepción, inspección, análisis si aplica, y dictamen para disposición final.

10.6.7 Control de calidad.

10.6.7.1 Cada lote de gas medicinal debe ser analizado de acuerdo a la FEUM o a métodos validados del fabricante.

10.6.7.2 Cada lote de cilindros de gas medicinal debe ser muestreado y analizado bajo los siguientes criterios:

10.6.7.2.1 Al inicio del lote de producción, posterior a un mantenimiento y al arribo de lotes diferentes de materia prima.

10.6.7.2.2 Por cada sistema de bombeo, gasificación y compresión.

10.6.7.2.3 Cuando una mezcla de gases es llenada de manera individual, se debe analizar identidad y ensayo de cada gas en cada cilindro, si la mezcla contiene excipientes se deberá analizar la identidad de al menos un cilindro por ciclo de llenado.

10.6.7.2.4 Cuando una mezcla de gases es llenada de manera simultánea se deben efectuar los mismos controles como se indica en los puntos 10.6.7.2.1 o 10.6.7.2.2, de esta Norma.

10.6.7.3 Se deben realizar las pruebas de identidad y ensayo de cada tanque cisterna para gases a granel.

10.6.7.4 No es necesario conservar muestras de retención de cada lote de gas medicinal.

10.7 Medicamentos en aerosol.

10.7.1 Generalidades

La fabricación de medicamentos en aerosoles presurizados para inhalación con válvulas dosificadoras exige algunas disposiciones adicionales debido a la naturaleza particular de esta forma farmacéutica.

10.7.1.1 Existen dos métodos comunes de fabricación y llenado:

10.7.1.1.1 Sistema de dos fases (llenado a presión). Consiste en hacer una suspensión del principio activo en un propelente de elevado punto de ebullición, introducir la dosis en el recipiente, ajustar la válvula e inyectar a través del vástago de la válvula el propelente de menor punto de ebullición para completar el producto terminado. La suspensión de principio activo en el propelente se mantiene fría para reducir las pérdidas por evaporación.

10.7.1.1.2 Proceso en una fase (llenado en frío). Se suspende el principio activo en una mezcla de propelentes y se mantiene a alta presión y/o baja temperatura. Posteriormente se llena directamente el recipiente con la suspensión en un solo paso.

10.7.2 Instalaciones y equipos

10.7.2.1 La fabricación debe hacerse en condiciones que reduzcan la contaminación microbiana y por partículas, de acuerdo al Apéndice A Normativo de esta Norma.

10.7.2.2 Cuando sea posible la fabricación y el llenado deben realizarse en un sistema cerrado.

10.7.2.3 Las áreas destinadas al llenado de aerosoles deberán contar con todos los sistemas de prevención de riesgos para el manejo de propelentes.

10.7.3 Producción y control de calidad

10.7.3.1 Las válvulas dosificadoras de los aerosoles son un dispositivo de ingeniería más complejo que la mayoría de los componentes farmacéuticos, por lo que para las especificaciones, toma de muestras y ensayos se debe tomar esto en cuenta.

10.7.3.1.1 Se debe realizar auditoría del sistema de garantía de Calidad al fabricante de la válvula.

10.7.3.2 Todos los propelentes líquidos o gaseosos deben filtrarse para eliminar las partículas de un tamaño superior a 0.2 μ.

10.7.3.3 Los recipientes y válvulas deben limpiarse utilizando un procedimiento validado adecuado al uso del producto a fin de garantizar la ausencia de cualquier contaminante como los adyuvantes del proceso de fabricación (tales como lubricantes).

10.7.3.3.1 Después de la limpieza, las válvulas se mantendrán en recipientes cerrados y limpios, tomando precauciones para no introducir contaminantes durante las siguientes etapas. Se enviarán los recipientes a la línea de llenado en condiciones de limpieza, o se limpiarán en la línea inmediatamente antes del llenado.

10.7.3.4 Se debe garantizar la uniformidad de las suspensiones en el punto de llenado, durante todo el proceso.

10.7.3.5 Cuando se utilice un proceso de llenado en dos fases, se debe garantizar que ambas fases tienen el peso correcto para conseguir la composición adecuada. Por lo que se debe controlar el 100% del peso en cada etapa.

10.7.3.6 Los controles después del llenado deben garantizar la ausencia de fugas.

10.7.3.6.1 Todo ensayo de fugas se realizará de forma que se evite la contaminación microbiana o la humedad residual.

10.8 Medicamentos homeopáticos

10.8.1 Generalidades

10.8.1.1 La fabricación de medicamentos homeopáticos exigen algunas disposiciones adicionales debido a la naturaleza particular de estos medicamentos.

10.8.1.2 Los Medicamentos homeopáticos son substancias o mezcla de substancias de origen natural o sintético.

10.8.1.3 Los insumos y principios activos utilizados para los medicamentos homeopáticos deben ser analizados de acuerdo a lo establecido en la FEUM y FHOEUM.

10.8.2 Documentación.

10.8.2.1 Se deberá partir de tinturas madres y trituraciones aprobadas, así como diluciones conforme a lo establecido en la FHOEUM.

10.8.2.2 Se debe asegurar la trazabilidad de cada lote de acuerdo a lote de tintura madre y a la dilución o trituración correspondiente.

10.8.2.3 Debe existir un expediente de fabricación de cada dilución o trituración, para las presentaciones de los medicamentos homeopáticos.

10.8.3 Personal.

10.8.3.1 El personal relacionado con la fabricación de medicamentos homeopáticos deberá recibir entrenamiento en manejo de diluciones y trituraciones.

10.8.4 Producción

10.8.4.1 Los medicamentos homeopáticos se preparan a través de dinamizaciones, que es el procedimiento específico de la homeopatía que se emplea para la preparación de principios activos a partir de tinturas, soluciones acuosas o trituraciones.

10.8.4.2 La preparación de dinamizaciones deben seguir las reglas establecidas en la FHOEUM.

10.8.4.3 La trituración consiste en dinamizar un principio activo con lactosa u otro vehículo sólido de tal manera que pueda ser comprimido o encapsulado.

10.8.4.4 Medicamentos homeopáticos sólidos. Se preparan a través de la impregnación de vehículos inertes y/o de trituraciones. Para las impregnaciones de vehículos inertes se utilizan diversas formas farmacéuticas como: glóbulos, pastillas, granulados, polvos, jabones medicinales y tabletas a las cuales, a través de soluciones dinamizadas, se les agrega el principio activo.

10.8.4.5 Los medicamentos homeopáticos líquidos se preparan a través de la dinamización de principios activos en soluciones acuosas, hidroalcohólicas u oleosas para las formas farmacéuticas, elíxir, jarabe, loción, linimento o solución homeopática.

10.8.4.6 Los medicamentos homeopáticos Semisólidos, se preparan a través de la mezcla del principio activo con el vehículo correspondiente para las formas farmacéuticas pomadas, supositorios, ungentos, geles y cremas.

10.8.4.7 Para la preparación de los medicamentos homeopáticos estériles se debe de cumplir lo indicado en el punto 10.4 de productos estériles en esta Norma y lo establecido en la FEUM.

10.8.5 Instalaciones y Equipos.

10.8.5.1 Las áreas y equipos de fabricación deben ser utilizados únicamente para medicamentos Homeopáticos.

10.8.5.2 En el caso de preparación de tinturas, desde la recepción de la planta, elaboración y almacenamiento, deberán tenerse áreas segregadas y su documentación correspondiente, para cumplir con trazabilidad y BPF.

10.8.6 Impacto de la validación. Para Medicamentos Homeopáticos se debe determinar el impacto de los elementos de la fabricación en la calidad del producto, utilizando la valoración de riesgos como una herramienta para establecer el alcance de la calificación y validación.

10.9 Medicamentos para uso en estudios clínicos

10.9.1 Generalidades.

10.9.1.1 La fabricación de medicamentos en investigación para uso en estudios clínicos presenta una mayor complejidad que la de los productos comercializados debido a la falta de procedimientos sistemáticos, a la variedad de diseños de ensayos clínicos y, en consecuencia, de acondicionamiento (necesidad de aleatorización y enmascaramiento).

Lo anterior se debe a diversos factores vinculados con el cumplimiento de sistemas típicamente caracterizados por la producción a escala comercial, repetible, validable que en el caso de medicamentos en investigación es limitada.

10.9.1.2 El patrocinador debe garantizar que los medicamentos de referencia o placebos figuran en la notificación/solicitud de autorización para realizar el estudio clínico y que son de la calidad apropiada para los fines del estudio clínico, teniendo en cuenta el origen de los materiales, si tienen o no autorización de comercialización y si han sido re-acondicionados.

10.9.1.3 Los medicamentos para uso en investigación en México deben ser liberados conforme a las Buenas Prácticas Clínicas y los procedimientos establecidos por el patrocinador.

10.9.2 Documentación.

10.9.2.1 Dentro del Sistema de Gestión de Calidad establecido deben ser consideradas las políticas y directrices que apliquen a los medicamentos para uso en estudios clínicos, con la finalidad de que les apliquen los principios básicos de BPF y de distribución.

Dicho sistema debe describirse en el protocolo clínico o formar parte de la monografía del producto para el Investigador.

10.9.2.2 Se deben establecer especificaciones para los insumos y producto e instrucciones y orden de fabricación, sin embargo, éstas pueden cambiar durante el desarrollo del producto por lo que se debe asegurar que estos cambios se

documentan y están disponibles en el historial del producto.

10.9.2.2.1 Se deben tener instrucciones claras de cada etapa de fabricación.

10.9.2.2.2 Se debe contar con un expediente del producto que deberá permanecer actualizado, asegurando la trazabilidad de los registros anteriores.

10.9.2.2.3 El expediente del producto debe incluir especificaciones, referencia a los métodos analíticos utilizados, instrucciones de producción y acondicionamiento, control en proceso, etiquetas aprobadas, referencia a los protocolos autorizados en el ensayo clínico, acuerdos técnicos de los servicios contratados, resultados de estabilidad, condiciones de almacenamiento y registros de distribución.

10.9.2.2.4 El patrocinador del estudio es responsable de almacenar el expediente con la información relacionada con la fabricación y el control del medicamento en Investigación al menos 5 años después de que se otorgue el registro del producto.

10.9.2.2.5 El resguardo de la documentación relacionada con la fabricación y el control del medicamento en investigación puede realizarse en las instalaciones del patrocinador o en instalaciones específicamente contratadas para este fin.

10.9.3 Personal.

10.9.3.1 Debe existir un responsable de producción y un responsable de calidad que no dependan uno del otro.

10.9.3.2 El personal que participa en la producción y control de los medicamentos en investigación debe tener la experiencia necesaria para el manejo del medicamento en fase de investigación clínica y estar familiarizado con los principios de las BPF.

10.9.4 Instalaciones y equipo.

10.9.4.1 Cuando se utilicen las mismas instalaciones y equipos para fabricar lotes comerciales, se debe tener la validación de limpieza que incluya al producto en investigación.

10.9.4.1.1 La fabricación de productos de alto riesgo en investigación estará sujeta a las condiciones autorizadas en la Licencia Sanitaria.

10.9.4.2 Cuando se tengan instalaciones y equipos dedicados para fabricar productos en investigación se deberán tomar medidas que prevengan la contaminación cruzada de acuerdo al nivel de riesgo del producto en investigación y la seguridad del personal; la fabricación en campañas podrá utilizarse cuando se trabaje con varios productos en las mismas instalaciones y equipos.

10.9.4.2.1 Los equipos e instrumentos deberán ser incluidos en programas de mantenimiento, calibración y calificación.

10.9.4.2.2 Las áreas de fabricación deben clasificarse de acuerdo al Apéndice A Normativo de esta Norma y calificarse.

10.9.5 Control de calidad.

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

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

10.9.5.2.1 Podrá existir una Unidad de Calidad específica para los productos en investigación.

10.9.5.3 Se deben conservar muestras de retención de los productos en investigación fabricados en cantidad tal que pueda comprobarse la identidad y calidad del mismo.

10.9.5.3.1 Estas muestras deben conservarse en condiciones que aseguren su integridad por al menos dos años después de que se concluyó el estudio clínico en el que fue utilizado o hasta la fecha de caducidad del medicamento en investigación.

10.9.6 Liberación de productos en investigación.

10.9.6.1 Debe existir un sistema para la liberación de cada lote de medicamento de investigación. El sistema de liberación puede basarse y no limitarse a la revisión del expediente de fabricación, controles en proceso, pruebas de control de calidad, desviaciones o no conformidades.

Para el caso de medicamentos de referencia o placebos la liberación para su uso en estudios clínicos también debe considerarse y documentarse.

10.9.6.2 El dictamen de liberación debe ser avalado por una persona calificada.

10.9.6.3 Los resultados fuera de especificaciones y desviaciones o no conformidades durante la fabricación deben ser investigados.

10.9.7 Estabilidad.

10.9.7.1 Si no se cuenta con estudios de estabilidad previos, se deben llevar a cabo estudios de estabilidad con muestras representativas en la fase del medicamento en investigación, para vigilar la calidad del mismo durante el ensayo clínico y para amparar su vida útil desde la fecha de fabricación hasta la fecha de la última administración.

10.9.8 Envasado, etiquetado y distribución.

10.9.8.1 Los medicamentos en investigación deben ser envasados para protegerlos de la alteración, contaminación y daños durante el almacenamiento y envío.

10.9.8.2 Deben tener procedimientos o instrucciones para el control del envasado, del etiquetado y de las operaciones de distribución.

10.9.8.3 En el envasado de productos para estudios clínicos cegados se debe asegurar que la conciliación de productos e insumos se realiza al 100%.

10.9.8.4 El etiquetado de medicamentos para uso clínico se sujetará a las disposiciones jurídicas aplicables.

10.9.8.5 La información mínima que debe contener la etiqueta del medicamento en investigación es:

10.9.8.5.1 Nombre, dirección y teléfono del patrocinador o del principal contacto.

10.9.8.5.2 Forma farmacéutica y vía de administración.

10.9.8.5.3 No. de lote.

10.9.8.5.4 Leyenda "Exclusivamente para estudios clínicos".

10.9.8.5.5 Fecha de caducidad.

10.9.9 Retiro de producto.

10.9.9.1 Debe existir un procedimiento para el retiro de producto en investigación para uso clínico que describa las responsabilidades de todos los integrantes de la cadena de suministro hasta llegar a la unidad que está utilizando el medicamento, éste debe incluir al fabricante, al patrocinador, al investigador, al monitor clínico y al responsable de la unidad de investigación.

10.9.9.1.1 El fabricante y el patrocinador deben asegurar que todos los involucrados estén capacitados en este procedimiento.

10.10 Compatibilidad de giros.

10.10.1 Se debe solicitar la autorización a la Secretaría del uso compartido de las instalaciones y equipos para la fabricación de dispositivos médicos, siguiendo los requisitos establecidos en esta Norma.

10.10.2 El uso compartido de las instalaciones y equipos para la fabricación de productos clasificados con otros giros, la Secretaría evaluará caso por caso, a solicitud del interesado.

11. Laboratorio de Control de Calidad

11.1 Generalidades.

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.

11.2 Cada titular de un Registro Sanitario debe tener un laboratorio de control de calidad independiente y bajo la autoridad de una persona calificada, con la formación académica y experiencia requerida.

11.3 Las áreas de laboratorio de control deben reunir los requisitos establecidos en el punto 8.2.4 de esta Norma.

11.4 El personal, las áreas y equipos empleados en el laboratorio de control deben ser calificados.

11.5 Deben existir procedimientos para la limpieza, mantenimiento y operación de áreas, instrumentos de medición y equipos del laboratorio con los registros correspondientes.

11.6 Deben contar con un programa de calibración de instrumentos de medición empleados en el laboratorio.

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

11.8 Deben contar con especificaciones, procedimientos de muestreo, procedimientos de prueba y registros, certificados analíticos y cuando aplique registros de los monitoreos ambientales.

11.9 La documentación del laboratorio debe cumplir con lo establecido en el punto 5.2 de esta Norma.

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

11.11 Las muestras de retención de cada lote de producto terminado deberán conservarse cuando menos un año después de la fecha de caducidad del medicamento en su empaque final y almacenados en las condiciones indicadas en la etiqueta.

11.12 Las muestras de retención de las materias primas deberán conservarse cuando menos un año después de la caducidad del último lote de producto en el que se utilizó y almacenadas conforme a las condiciones indicadas en la etiqueta.

11.12.1 No se deben conservar muestras de retención de solventes, gases y agua, utilizados en la fabricación de medicamentos.

11.12.2 Podrá no conservarse muestras de retención de gases utilizados en la fabricación de medicamentos que no forman parte del producto terminado, siempre que se cuente con la calificación del fabricante y proveedor del gas.

11.12.3 Las muestras de retención de los materiales de empaque primario y aquellos que contribuyan a la integridad del producto deben conservarse el mismo tiempo que la caducidad del último lote de producto en el que se utilizaron.

11.13 Se debe conservar muestra de retención de producto intermedio o producto a granel cuando alguna etapa de fabricación se realice en una instalación distinta al sitio de fabricación del medicamento.

11.14 Cuando el sitio de acondicionamiento primario o secundario declarado en el registro sanitario sea diferente del sitio de fabricación del medicamento, los sitios de acondicionamiento deben conservar muestra de retención de los materiales utilizados conforme a lo indicado en esta Norma.

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

11.15.1 Nombre del producto, presentación y cuando aplique la concentración.

11.15.2 Número de lote.

11.15.3 Nombre del fabricante o proveedor.

11.15.4 Referencias de las especificaciones y métodos analíticos.

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

11.15.6 Cuando la realización de las pruebas se lleve a cabo por un laboratorio externo autorizado, la referencia del certificado de análisis.

11.15.7 La fecha de realización de las pruebas.

11.15.8 Las iniciales o nombre de las personas que realizaron las pruebas.

11.15.9 Las iniciales o nombre de las personas que supervisaron las pruebas y cálculos.

11.16 Deben existir procedimientos que describan el manejo y almacenamiento de los reactivos, soluciones, cepas y medios de cultivo empleados en el laboratorio

11.17 Las soluciones reactivo y medios de cultivo deben ser preparados de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes.

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

11.19 Las sustancias de referencia primaria y secundaria deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no se afecte su calidad. Se debe registrar al menos: origen, lote e identificación.

11.20 Cuando se utilicen animales para pruebas de laboratorio en el análisis de materias primas o productos, deberán ser adquiridos de proveedores calificados y ser puestos en cuarentena antes de su uso.

11.20.1 Éstos deberán mantenerse y controlarse de manera que se garantice su idoneidad para el uso previsto.

11.20.2 Éstos deben ser identificados desde su ingreso, y conservar los registros desde su recepción, historial de uso y disposición final.

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

11.21.1 Todas las pruebas de control en proceso deben ser realizadas en el sitio de fabricación.

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

11.22.1 No se debe repetir el mismo análisis de una muestra cuando alguno de los resultados está fuera de especificación y tampoco se pueden promediar cuando uno de ellos está fuera de especificación.

11.22.2 El procedimiento para resultados analíticos fuera de especificación debe contemplar al menos lo siguiente:

11.22.2.1 La verificación de los resultados para descartar errores analíticos claramente identificados, esta investigación debe documentarse y reportarse.

11.22.2.2 Si un error analítico es descartado debe justificarse como parte de la investigación.

11.22.2.2.1 Se debe iniciar una investigación que involucre todas las áreas relacionadas a la fabricación del producto, y establecer un plan de pruebas considerando repeticiones de muestreo o re-análisis de las muestras para confirmar el resultado.

11.22.2.3 Se debe establecer la evaluación e interpretación de los resultados obtenidos considerando todos los hallazgos de la investigación, re análisis o re-muestreos para determinar la aceptación o rechazo del lote investigado.

11.22.3 Las investigaciones y conclusiones de los resultados analíticos fuera de especificación deben ser aprobados por el Responsable Sanitario.

11.23 La utilización de laboratorios de control de calidad externos, debe cumplir con el punto 14 de esta Norma y puede aceptarse por causas especiales, pero debe quedar reflejado en los registros de control de calidad.

11.24 La toma de muestras debe realizarse y registrarse de acuerdo con procedimientos escritos y aprobados que describan:

11.24.1 El método de muestreo;

11.24.2 Los equipos que deben utilizarse;

11.24.3 La cantidad de muestra que debe tomarse;

11.24.4 Instrucciones para la posible subdivisión de la muestra;

11.24.5 Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra;

11.24.6 Identificación de los envases muestreados;

11.24.7 Cualquier precaución especial a tener en cuenta, sobre todo en relación con el muestreo de materiales estériles o nocivos;

11.24.8 Las condiciones de almacenamiento;

11.24.9 Instrucciones de limpieza y almacenamiento de los equipos de muestreo.

11.25 Previa autorización de la Secretaría, el titular de un Registro Sanitario podrá llevar a cabo una reducción en la frecuencia y/o en las pruebas analíticas para productos terminados de importación, 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.

11.25.1 Para producto terminado de importación el titular del Registro Sanitario deberá someter a la Secretaría la siguiente información:

11.25.1.1 La RAP de los últimos tres años previos a la solicitud.

11.25.1.1.1 Que no existan cambios mayores en el proceso de fabricación del fármaco y el medicamento.

11.25.1.1.2 Que el sitio de fabricación del fármaco y el medicamento correspondan al historial de los últimos tres años.

11.25.1.2 Copia del oficio de Registro Sanitario vigente del medicamento importado.

11.25.1.3 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación vigente emitido al fabricante del producto por la COFEPRIS o alguna de las entidades sanitarias reconocidas por COFEPRIS.

11.25.1.4 Reporte de Calificación del fabricante del fármaco.

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

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

11.26 Previa autorización de la Secretaría, el titular de un Registro Sanitario podrá llevar a cabo una reducción en la frecuencia y/o en las pruebas analíticas para fármacos.

11.26.1 Para la reducción analítica de un fármaco el titular del Registro Sanitario del medicamento fabricado con el fármaco deberá someter a la Secretaría la siguiente información:

11.26.1.1 Copia del oficio de Registro Sanitario vigente del medicamento fabricado con el fármaco.

11.26.1.2 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación vigente del sitio de fabricación del solicitante.

11.26.1.3 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación vigente emitido al fabricante del fármaco por la COFEPRIS o alguna de las entidades sanitarias reconocidas por COFEPRIS.

11.26.1.4 Reporte de Calificación del fabricante y del proveedor o proveedores involucrados en la cadena de suministro.

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

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

11.27 Previa autorización de la Secretaría, el titular de un Registro Sanitario podrá llevar a cabo una reducción en la frecuencia y/o en las pruebas analíticas para aditivos.

11.27.1 Para la reducción analítica de un aditivo el titular del Registro Sanitario del medicamento fabricado deberá someter a la Secretaría la siguiente información:

11.27.1.1 Copia del oficio de Registro Sanitario vigente del medicamento en el que se utilice el aditivo.

11.27.1.2 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación vigente del sitio de fabricación del solicitante.

11.27.1.3 Reporte de calificación del fabricante y del proveedor o proveedores involucrados en la cadena de suministro.

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

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

11.28 El uso de métodos microbiológicos rápidos, se podrán utilizar previa autorización de la Secretaría, para lo cual deberán presentar la validación del método y una evaluación comparativa entre el método microbiológico rápido propuesto y el método microbiológico descrito en la FEUM.

11.29 Transferencia de métodos analíticos.

11.29.1 Antes de transferir un método analítico, el laboratorio que transfiere debe verificar que los métodos analíticos cumplen con lo reportado en el dossier técnico correspondiente.

La validación original del método debe realizarse para asegurar el cumplimiento de los requisitos para la transferencia.

11.29.2 Debe documentarse y evaluarse cualquier modificación a la validación original que se haya realizado antes de iniciar con el proceso de transferencia.

11.29.3 Tipos de Transferencia de métodos analíticos, entre los que se encuentran:

11.29.3.1 De la unidad de desarrollo analítico al laboratorio de control de calidad.

11.29.3.2 De la unidad de desarrollo o del laboratorio de control de calidad de una planta del extranjero a una filial en México o a un tercero autorizado.

11.29.3.3 De un titular de registro a un maquilador.

11.29.4 Para una transferencia analítica se deben tener en cuenta los siguientes factores:

11.29.4.1 La unidad receptora debe tener instalaciones, equipos, instrumentos y personal calificados para los métodos a transferir.

11.29.4.2 Debe contarse con protocolos y metodologías analíticas de los métodos a transferir.

11.29.4.3 El protocolo de transferencia debe incluir, al menos:

11.29.4.3.1 Descripción del ensayo a realizar y los métodos analíticos relevantes que se transfieren;

11.29.4.3.2 Identificación de cualquier requisito adicional;

11.29.4.3.3 Identificación de los estándares de referencia y las muestras a analizarse;

11.29.4.3.4 Descripción e identificación de cualquier condición especial de transporte y conservación de los productos, estándares y reactivos a ser utilizados;

11.29.4.3.5 Los criterios de aceptación que deben basarse en el estudio de validación vigente de la metodología y de los requisitos normativos.

12. Liberación de producto terminado.

12.1 La Persona Autorizada por el responsable sanitario que determine la liberación de cada lote, debe poseer la formación académica, conocimientos y experiencia acorde al perfil de Responsable Sanitario.

12.1.1 La liberación de los medicamentos importados bajo el esquema de no requisito de planta debe efectuarla el Responsable Sanitario designado por el titular del Registro Sanitario en el extranjero o por su representante legal.

12.2 Debe existir un procedimiento que describa el proceso de integración y de revisión del expediente de lote y liberación de producto

12.2.1 Deben revisarse los procedimientos de producción, de acondicionamiento, los registros, los resultados analíticos, las etiquetas y demás documentación inherente al proceso, comprobando que cumplan con la especificación de proceso establecida. Sólo la Unidad de Calidad puede aprobar o rechazar el producto.

12.3 Además del expediente de lote deben tomarse en consideración como mínimo:

12.3.1 El sistema de control de cambios para revisar que no haya cambios abiertos que impacten al lote que va a ser liberado.

12.3.2 Los resultados del programa de monitoreo ambiental para revisar que no impactan al lote que va a ser liberado. En el caso de productos por procesamiento aséptico se deben incluir los resultados del programa de monitoreo ambiental para revisar que no impactan al lote que será liberado.

12.3.3 Que se hayan tomado las muestras de retención correspondientes.

12.3.4 Cualquier otro documento u oficio relacionado con la calidad del producto, incluyendo reportes de desviación o no conformidad.

12.4 Para el caso de productos de importación, debe realizarse el control analítico por el importador y seguirse el mismo procedimiento de liberación descrito en esta Norma.

12.4.1 Para producto de cadena fría, evidencia de monitoreo de temperatura durante el traslado desde el sitio de origen al establecimiento. Las excursiones deben ser investigadas y evaluadas. Para la liberación del lote es necesario revisar que la cadena fría cumpla con el criterio de aceptación.

12.5 Para el caso de liberación de producto terminado de medicamentos huérfanos, el Responsable Sanitario deberá integrar un expediente de liberación que contenga, como mínimo, los siguientes documentos:

12.5.1 Certificado analítico del lote a ser liberado emitido por el fabricante y/o laboratorio analítico autorizado por la autoridad sanitaria competente en el país de origen. Revisar y asegurar que se cumple las especificaciones aprobadas.

12.5.2 Copia del material de empaque primario y secundario, para revisar y asegurar la correspondencia con los marbetes autorizados.

12.5.3 En el caso de medicamentos importados, la documentación que avale la correcta liberación aduanal.

12.6 Liberación paramétrica.

La liberación paramétrica sólo aplica a proceso de esterilización terminal por calor húmedo.

La liberación paramétrica es posible cuando se tiene un amplio conocimiento del proceso de esterilización; los parámetros físicos del proceso están bien definidos, son predecibles, medibles y cuentan con la evidencia que demuestre que el proceso se encuentra validado y bajo control.

12.6.1 Previa autorización de la Secretaría, podrá efectuarse la liberación de producto sin efectuar la prueba de esterilidad.

12.6.2 Para solicitar autorización de liberación paramétrica deberá someter la siguiente información:

12.6.2.1 Evidencia de que en el sitio de fabricación y donde se realiza el proceso de esterilización se cuenta con personal calificado para realizar la supervisión de estas actividades para asegurar la esterilidad del producto.

12.6.2.1.1 Se debe contar con al menos una persona calificada en el área de producción para supervisar el proceso de esterilización y una persona calificada para supervisar el proceso de liberación paramétrica. Este personal debe estar calificado en procesos de esterilización terminal y en técnicas de microbiología.

12.6.2.2 El establecimiento debe contar con un historial de cumplimiento de Buenas Prácticas de Fabricación y contar con certificación vigente emitida por COFEPRIS.

12.6.2.3 Contar con validación del proceso de esterilización que demuestre un Nivel de Aseguramiento de la Esterilidad (NAE) $\geq$ 1 x 10-6 y cumpla con lo establecido en la FEUM.

12.6.2.4 Contar con validación del sistema contenedor/cierre, a fin de garantizar la integridad y esterilidad del producto.

12.6.2.5 Contar con un histórico de datos, el cual incluya como mínimo datos de parámetros críticos y de resultados de la prueba de esterilidad satisfactorios, obtenidos en al menos 20 lotes del producto a fin de evidenciar que el programa de aseguramiento de la esterilidad se encuentra bajo control.

12.6.2.6 Contar con un historial de comercialización de al menos 3 años.

12.6.2.7 Someter los Reportes de Revisión Anual de producto de los últimos 3 años.

12.6.2.8 Implementación de uso de indicadores por carga.

12.6.2.8.1 La localización de los indicadores debe cumplir con la información adquirida en la calificación del equipo y validación del proceso de esterilización.

12.6.2.8.2 El uso de indicadores de temperatura, biológicos o químicos deberá estar justificado y debidamente documentado.

12.6.2.9 Demostrar que el desempeño del Sistema de Gestión de Calidad es eficaz.

12.6.3 Para la liberación del producto se debe efectuar una revisión de los criterios de aprobación para este tipo de liberación, los cuales deben incluir entre otros, los siguientes:

12.6.3.1 Revisión de patrones de carga empleados en la esterilización que estén de acuerdo a la condición validada.

12.6.3.2 Revisión de uso y revisión de indicadores empleados por carga.

12.6.3.3 Revisión de la consistencia de la ejecución del ciclo de esterilización dentro de los límites validados.

12.6.3.4 Revisión del sistema de control implementado a fin de verificar que la carga se expuso al proceso de esterilización.

12.6.3.5 Revisión de resultados de monitoreo microbiológico del producto, componentes y aire ambiental.

12.6.3.6 Revisión del sistema contenedor/cierre.

12.6.3.7 Revisión de métodos de monitoreo y control.

12.6.3.8 Revisión de procedimientos de producción

12.6.3.9 Revisión del expediente de fabricación completo, de acuerdo al punto 12.2 de esta Norma.

12.6.3.10 Los siguientes elementos adicionales deben ser confirmados antes de la liberación de cada lote de producto:

12.6.3.10.1 Todas las operaciones de mantenimiento y los controles de rutina programados para el esterilizador.

12.6.3.10.2 Todos los instrumentos de medición del esterilizador estén calibrados

12.6.3.11 En caso de que no se cumpla un parámetro crítico de proceso no se podrá utilizar la prueba de esterilidad como prueba alternativa para liberar el lote.

12.6.3.12 Cuando el lote no cumpla con alguno de los criterios de aceptación, debe rechazarse.

12.6.4 Debe implementarse un sistema de evaluación del programa de liberación paramétrica, que permita documentar y mantener en estado de control el programa de esterilidad, que incluya al menos lo siguiente:

12.6.4.1 El sistema de control de cambios debe requerir revisión de todo cambio propuesto por parte del personal de garantía de calidad involucrado en el proceso de liberación paramétrica.

12.6.4.2 Deben efectuar la revisión de cumplimiento de programas y procedimientos de mantenimiento y calibración.

12.6.4.3 Seguimiento a desviaciones, reportes de investigación e implementación de acciones correctivas y preventivas.

12.6.4.4 Cumplimiento a calificación periódica de los esterilizadores y de acuerdo a los criterios de aceptación establecidos inicialmente.

12.6.5 Deben emitir un informe anual de los lotes liberados bajo este sistema que incluya los datos obtenidos y una evaluación de las tendencias observadas durante dicho periodo. El cual deberá ser enviado a la Secretaría.

12.6.5.1 Cuando un lote de producto se rechace, deberán notificarlo ante la Secretaría.

13 Retiro de producto del mercado

13.1 Debe existir un sistema para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva en el caso de alertas sanitarias, para productos que se sabe o se sospeche que están fuera de especificaciones y/o pérdida de eficacia y seguridad.

13.2 El titular del Registro Sanitario a través del Responsable Sanitario o Representante Legal debe notificar a la Secretaría a través de la COFEPRIS la decisión de cualquier retiro de producto, indicando al menos:

13.2.1 Nombre del producto.

13.2.2 Fabricante del producto.

13.2.3 Lote o lotes involucrados.

13.2.4 Motivo del retiro identificando si el producto puede ocasionar riesgos a la salud de la población y/o comprometer la vida de la misma.

13.2.5 Cantidad y fecha de producto fabricado, cantidad esperada de producto sujeto al retiro en el mercado considerando tiempos de distribución y venta.

13.2.6 Extensión del retiro. Listado de clientes (diferenciando licitaciones al sector público).

13.2.7 Lugar de acopio.

13.2.8 Nombre, teléfono de contacto del responsable o coordinador del retiro.

13.3 Debe existir un procedimiento que describa:

13.3.1 Nombre del responsable de la ejecución y coordinación del retiro.

13.3.2 Las actividades de retiro de producto del mercado, que permita que sean iniciadas rápidamente a todos los niveles.

13.3.3 Las instrucciones para los consumidores o clientes así como las actividades de confinamiento del producto retirado.

13.3.4 Autoridades que deben de ser notificadas de acuerdo a la distribución del producto.

13.3.5 La revisión de los registros de distribución de producto para venta, muestras médicas o para estudios clínicos que permitan un retiro efectivo del producto.

13.3.6 La evaluación continua del proceso de retiro.

13.3.7 El reporte final incluyendo una conciliación entre la cantidad distribuida y la cantidad recuperada, las acciones que deberán tomarse para evitar recurrencia y destrucción del producto.

13.4 La efectividad del proceso de retiro del producto del mercado debe ser evaluada anualmente mediante simulacros o en los casos en los que se haya presentado.

14. Actividades subcontratadas

Fundamentos.

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.

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

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.

14.1 Generalidades.

14.1.1 Se formalizará un contrato por escrito que contemple las actividades subcontratadas, los productos u operaciones relacionadas y cualquier acuerdo técnico relacionado con éstas.

14.1.2 Todos los acuerdos para las actividades subcontratadas incluyendo cualquier modificación de tipo técnico u otros acuerdos que se propongan deberán estar en concordancia con las disposiciones jurídicas vigentes y con las condiciones autorizadas en el Registro Sanitario del producto en cuestión, cuando sea aplicable.

14.1.3 Cuando el titular del Registro Sanitario y el fabricante no sean el mismo, se debe disponer de acuerdos que tengan en cuenta los principios descritos en este capítulo.

14.2 Agente contratante.

14.2.1 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:

14.2.1.1 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.

14.2.1.2 El contratante debe proporcionar al contratado toda la información y conocimientos necesarios para realizar las operaciones contratadas correctamente de acuerdo con las disposiciones jurídicas aplicables y con las condiciones autorizadas

en el Registro Sanitario del producto en cuestión.

14.2.1.3 El contratante debe controlar y revisar el desempeño del contratado y la identificación, implementación y control de cualquier mejora realizada.

14.2.1.4 El contratante debe ser responsable de la revisión y evaluación de los registros y de los resultados relacionados con las actividades subcontratadas.

14.3 Agente contratado.

14.3.1 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.

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

14.3.3 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.

14.3.4 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.

14.3.5 El contratado deberá entender que las actividades subcontratadas, incluyendo la revisión del contrato, pueden estar sujetas a inspección por parte de las autoridades competentes.

14.4 Contrato.

14.4.1 Deberá redactarse un contrato entre el contratante y el contratado que especifique sus responsabilidades respectivas y formas de comunicación en relación con las actividades subcontratadas. Los aspectos técnicos del contrato deberán ser elaborados por personas competentes con un conocimiento adecuado en relación con las actividades subcontratadas y las Buenas Prácticas de Fabricación. Todos los acuerdos para las actividades subcontratadas deben ser conformes con la legislación vigente y las condiciones autorizadas en el Registro Sanitario del producto en cuestión y recibir la aprobación de ambas partes, tanto por el Representante Legal como por el Responsable Sanitario.

14.4.2 El contrato debe describir claramente quién asume la responsabilidad de cada etapa de la actividad subcontratada, tal como: gestión de conocimiento, transferencia tecnológica, 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).

14.4.3 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 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.

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

14.5 Servicios subcontratados.

14.5.1 Todos los contratistas para servicios de maquila de procesos de fabricación de medicamentos, servicios de laboratorio de análisis, servicios a sistemas críticos y equipos que impactan la calidad del producto, deben ser evaluados y calificados como proveedores.

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

14.5.3 El contratista no debe subcontratar servicios de maquila de procesos de fabricación de medicamentos, ni servicios de laboratorio de análisis.

14.6 Maquilas.

14.6.1 Los maquiladores de procesos de fabricación de medicamentos están obligados a contar con el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación vigente, cumplir con esta Norma y con las demás disposiciones jurídicas aplicables, documento que deberá ser anexado al aviso de maquila para ser presentado ante la COFEPRIS.

14.6.2 El titular del Registro Sanitario debe asegurar la transferencia de tecnología al contratista, misma que debe ser anexada al aviso de maquila para ser presentada ante la COFEPRIS. Si la forma farmacéutica así lo requiere y las actividades maquiladas lo justifican, deberán anexar también el perfil de disolución comparativo del producto registrado contra el producto fabricado en las instalaciones del contratante.

14.6.3 Las etapas a maquilar deben ser validadas en las instalaciones del maquilador.

14.6.4 La calidad del producto será responsabilidad del titular del Registro Sanitario.

14.6.5 El titular del Registro Sanitario debe supervisar la fabricación de su producto y de auditar las operaciones del maquilador conforme a lo descrito en esta Norma y en las demás disposiciones jurídicas aplicables.

14.6.6 El maquilador debe entregar el producto maquilado al titular del Registro Sanitario, junto con la documentación original de las etapas maquiladas incluyendo los registros de los controles en proceso. El maquilador debe conservar una copia de esta documentación por el tiempo especificado en esta Norma.

14.6.7 Es responsabilidad del titular del Registro Sanitario efectuar el análisis completo para la liberación del producto maquilado.

14.6.8 El titular del Registro Sanitario debe garantizar que el producto a ser maquilado será fabricado en las mismas condiciones en que fue otorgado el Registro Sanitario.

14.6.9 Para el caso de medicamentos biológicos y biotecnológicos no pueden ser maquiladas las etapas de: fabricación del biofármaco, antígenos, graneles monovalentes o cualquier etapa previa a la formulación y llenado.

14.7 Servicios de laboratorios de análisis.

14.7.1 El titular del Registro Sanitario debe asegurar la transferencia de tecnología al laboratorio contratado.

14.7.2 Se debe establecer un sistema para el traslado de muestras que asegure la integridad de las mismas.

14.8 Servicios a sistemas críticos y equipos.

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

15. Destino final de residuos

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

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

16. Buenas prácticas de almacenamiento y distribución

16.1 Generalidades y Sistema de Gestión de Calidad.

16.1.1 La distribución de los medicamentos es una actividad importante en el manejo integral de la cadena de suministro. La red de distribución actual de los medicamentos es cada vez más compleja. El contar con BPAD asiste a los distribuidores en la realización de sus actividades, previene que medicamentos falsificados ingresen en la cadena de suministro, asegura el control de la cadena de distribución y mantiene la calidad e integridad de los medicamentos.

Este capítulo aplica a los almacenes de depósito y distribución de medicamentos.

16.1.2 Gestión de Calidad.

Los distribuidores deberán mantener un Sistema de Gestión de Calidad que establezca las responsabilidades, procesos y principios de gestión de riesgos en relación con sus actividades. Todas las actividades de distribución deben estar claramente definidas en los procedimientos y ser revisados sistemáticamente. Deben de justificarse todas las etapas críticas de los procesos de distribución y los cambios significativos y cuando se aplique deben validarse. El Sistema de Gestión de Calidad debe estar bajo la responsabilidad de la dirección de la organización y requiere de su liderazgo y participación activa, así como del compromiso del personal.

16.1.3 Sistema de Gestión de Calidad.

16.1.3.1 El Sistema de Gestión de Calidad debe incluir la estructura organizacional, procedimientos, procesos y recursos, así como las actividades necesarias para garantizar que el producto entregado mantiene su calidad e integridad durante el almacenamiento y/o transporte.

16.1.3.2 El Sistema de Gestión de Calidad debe estar documentado y se debe monitorear su eficacia. Todas las actividades relacionadas con el Sistema de Gestión de Calidad deben ser definidas y documentadas. Se debe de contar con un manual de calidad con los requisitos aplicables conforme al punto 5 de esta Norma.

16.1.3.3 La dirección debe designar al Responsable Sanitario quien tendrá la autoridad para garantizar que el Sistema de Gestión de Calidad se aplique y se mantenga.

16.1.3.4 La dirección debe asegurar que todas las partes del Sistema de Gestión de Calidad cuenten con los recursos adecuados, el personal competente, las instalaciones adecuadas y suficientes, así como equipos de acuerdo al tamaño de la organización.

16.1.3.5 Al elaborar o modificar el Sistema de Gestión de Calidad deben de tomarse en cuenta el tamaño, la estructura y la complejidad de las actividades del distribuidor.

16.1.3.6 Se debe de contar con un sistema de control de cambios que incorpore principios de gestión de riesgos, y sea documentado y eficaz.

16.1.3.7 El sistema de gestión de calidad debe asegurar que:

16.1.3.7.1 Los medicamentos se adquieran, conserven, suministren, se exporten o importen de conformidad con los requisitos de las BPAD.

16.1.3.7.2 Las responsabilidades de la dirección se especifiquen claramente.

16.1.3.7.3 Los productos se entreguen a sus destinatarios asegurando su calidad y condiciones de conservación.

16.1.3.7.4 Los registros se realicen cuando se lleve a cabo la actividad.

16.1.3.7.5 Se documenten e investiguen las desviaciones a los procedimientos documentados.

16.1.3.7.6 Se tomen las acciones correctivas y preventivas adecuadas (CAPA) para corregir las desviaciones y prevenirlas de acuerdo con los principios de la gestión de riesgos de calidad.

16.2 Gestión de actividades contratadas.

16.2.1 El sistema de gestión de calidad debe abarcar el control y revisión de todas las actividades subcontratadas relacionadas con la adquisición, conservación, suministro, importación o exportación de los medicamentos. Estos procesos deben incorporar la gestión de riesgo de calidad e incluir:

16.2.1.1 Evaluar la idoneidad y competencia del contratista para llevar a cabo la actividad, preservar la integridad y seguridad de los medicamentos.

16.2.1.2 Definir las responsabilidades y los procesos de comunicación para las actividades relacionadas a la calidad de las partes involucradas.

16.2.1.3 Seguimiento y revisión de la actuación del contratista, y la identificación e implementación de las mejoras necesarias.

16.3 Revisión y seguimiento por parte de la dirección

16.3.1 La dirección debe tener un proceso formal para revisar el Sistema de Gestión de Calidad de forma periódica. La revisión debe incluir:

16.3.1.1 La medición del cumplimiento de los objetivos del Sistema de Gestión de Calidad;

16.3.1.2 La evaluación de los indicadores de desempeño que se pueden utilizar para monitorear la eficacia de los procesos dentro del sistema de gestión de calidad, tales como quejas, retiro de producto, devoluciones, desviaciones, CAPA, cambios en los procesos; retroalimentación de las actividades contratadas; procesos de autoevaluación incluyendo análisis de riesgos y auditorías; y las evaluaciones externas, tales como inspecciones, resultados y auditorías de los clientes;

16.3.1.3 Normas, directrices y las cuestiones de calidad que surjan y pueden impactar en el Sistema de Gestión de Calidad;

16.3.1.4 Las innovaciones que puedan mejorar el Sistema de Gestión de Calidad;

16.3.1.5 Los cambios en objetivo y el entorno empresarial.

16.3.2 El resultado de cada revisión del Sistema de Gestión de Calidad debe documentarse de manera oportuna y comunicada internamente de manera eficaz.

16.4 Gestión de riesgos de la calidad.

La gestión de riesgos de calidad es un proceso sistemático y se debe realizar conforme a lo indicado en el punto 6 de esta Norma.

16.5 Personal.

16.5.1 Generalidades.

Se debe contar con personal calificado y suficiente para llevar a cabo todas las tareas que son responsabilidad del distribuidor. El personal debe tener claro cuáles son sus responsabilidades individuales que deben estar por escrito.

16.5.1.1 Debe haber un número suficiente de personal calificado involucrado en todas las etapas de las actividades de distribución de medicamentos. El número de personal requerido dependerá del volumen y alcance de las actividades.

16.5.1.2 Se debe establecer en un organigrama la estructura organizacional del distribuidor.

16.5.1.3 Deben estar claramente indicados los roles, responsabilidades e interrelaciones de todo el personal.

16.5.1.4 Deben establecerse descripciones de puesto por escrito y las responsabilidades de los empleados que trabajan en puestos clave, incluyendo cualquier acuerdo de suplencia.

16.5.2 Designación de responsabilidades.

16.5.2.1 La dirección debe designar a un Responsable Sanitario, el cual deberá tener competencia y experiencia, así como el conocimiento y la formación en las BPAD y su perfil deberá cumplir con el marco jurídico aplicable.

16.5.2.2 El Responsable Sanitario deberá designar a una persona de contacto fuera de las horas de oficina en caso de emergencias y/o retiro de producto.

16.5.2.3 Se debe contar con una descripción de puesto por escrito del Responsable Sanitario donde se defina su autoridad para la toma de decisiones con respecto a sus responsabilidades. El propietario del establecimiento deberá dar al Responsable Sanitario la autoridad, los recursos adecuados y la responsabilidad necesaria para el cumplimiento de sus funciones.

16.5.2.4 El Responsable Sanitario debe llevar a cabo sus funciones de manera que se garantice que el distribuidor puede demostrar el cumplimiento de las BPAD.

16.5.2.5 El Responsable Sanitario debe, entre otras cosas:

16.5.2.5.1 Garantizar que se aplica y se mantiene el sistema de gestión de calidad;

16.5.2.5.2 Asegurar que se aplican y se mantienen los programas de capacitación inicial y continua;

16.5.2.5.3 Coordinar las operaciones de retiro de producto, en apego al procedimiento;

16.5.2.5.4 Asegurar que se atiendan las reclamaciones o quejas de los clientes;

16.5.2.5.5 Asegurar que los proveedores estén aprobados y que los clientes cuenten con Licencia o aviso de funcionamiento y aviso de responsable sanitario;

16.5.2.5.6 Aprobar todas las actividades subcontratadas que pueden tener impacto en las BPAD;

16.5.2.5.7 Asegurar que se realicen auditorías internas según un programa preestablecido y que se adopten las medidas correctivas necesarias;

16.5.2.5.8 Mantener los registros de cualquier actividad delegada conforme a punto 7.1.6 de la presente Norma;

16.5.2.5.9 Decidir en acuerdo con el titular del registro sobre el destino final de los productos devueltos, rechazados, retirados o falsificados de acuerdo con lo establecido en el manual de calidad y procedimientos o en el caso de servicios subcontratados, de acuerdo con lo establecido en el marco jurídico aplicable, con los contratos de calidad y distribución que apliquen.

16.5.2.5.10 Asegurar el cumplimiento de cualquier otro requisito adicional de acuerdo a características o clasificación de los medicamentos como es el caso de manejo de medicamentos controlados o de origen biológico.

16.5.3 Capacitación

16.5.3.1 Todo el personal involucrado en las actividades de distribución deberá estar capacitado y calificado en las BPAD. Deben tener la competencia y experiencia adecuada antes de iniciar sus tareas.

16.5.3.2 El personal debe recibir una capacitación inicial y continua de acuerdo a su rol, basado en procedimientos escritos y de acuerdo con un programa de capacitación documentado. Todo el personal debe asegurar la demostración de la competencia en las BPAD a través de una capacitación continua.

16.5.3.3 La capacitación deberá incluir aspectos como la identificación del producto para detectar que medicamentos falsificados entren en la cadena de suministro.

16.5.3.4 El personal que maneje productos que requieren condiciones más estrictas deben recibir formación específica, tales como productos citotóxicos o de alta potencia, productos que incluyan sustancias estupefacientes y psicotrópicas y productos sensibles a la temperatura.

16.5.3.5 Se deben resguardar los registros de capacitación.

16.5.4 Higiene y Seguridad

Se deben de establecer procedimientos adecuados de higiene y seguridad personal correspondiente a las actividades que se llevan a cabo, que cubran la salud, higiene y la indumentaria.

16.6 Instalaciones y equipos

16.6.1 Generalidades

Los distribuidores deben contar con edificios, instalaciones y equipos adecuados y suficientes para asegurar el almacenamiento y distribución adecuado de los medicamentos. Las instalaciones deben estar limpias, secas y mantenidas dentro de los límites aceptables de temperatura y humedad conforme a las condiciones autorizadas en los marbetes de los medicamentos.

16.6.2 Instalaciones

16.6.2.1 Las instalaciones deben estar diseñadas para asegurar que se mantengan las condiciones de almacenamiento requeridas. Deben ser seguras, estructuralmente firmes y de capacidad suficiente para permitir el almacenamiento y manejo seguro de los medicamentos. Las áreas de almacenamiento deben estar equipadas con iluminación y ventilación para permitir que todas las operaciones puedan llevarse a cabo con precisión y seguridad.

16.6.2.2 Cuando las instalaciones no están directamente operadas por el distribuidor se debe de establecer un contrato por escrito.

16.6.2.3 Los medicamentos deben almacenarse en áreas segregadas que están claramente identificadas y con acceso restringido a personal autorizado. Cualquier sistema de sustitución de la segregación física, como la segregación electrónica basada en un sistema informático debe proporcionar una seguridad equivalente y estar validado.

16.6.2.4 Los productos en espera de una decisión en cuanto a su disposición o productos que han sido devueltos deberán estar separados ya sea físicamente o a través de un sistema electrónico equivalente. Deberá evaluarse la segregación física y el almacenamiento en un área especializada usando un enfoque basado en el riesgo. Los medicamentos falsificados, caducados, retirados, rechazados y no autorizados para su comercialización deben estar físicamente separados en áreas identificadas.

16.6.2.5 Los productos que presenten riesgo de seguridad especial de incendio o explosión (como los gases medicinales, los combustibles y los líquidos y sólidos inflamables) deben almacenarse en una o más zonas especiales sujetas a las medidas de seguridad y protección adecuada.

16.6.2.6 Las áreas de recepción y embarque deben proteger a los productos de la intemperie y debe haber una separación adecuada entre las áreas de recepción, embarque y almacenamiento. Se debe contar con procedimientos para mantener el control de los productos entrantes y salientes y de su almacenamiento. Deben designarse áreas de recepción y de embarque debidamente equipadas para revisar los procesos que en ellas se realizan.

16.6.2.7 Debe impedirse el acceso no autorizado a las áreas restringidas, mediante un control adecuado. Los visitantes deberán estar acompañados en todo momento por personal autorizado.

16.6.2.8 Los edificios y áreas de almacenamiento deben estar limpias y libres de basura y polvo. Debe existir un procedimiento para la limpieza que incluya contar con un programa, instrucciones y registros de limpieza. Deben elegirse y utilizarse equipos y agentes de limpieza adecuados para que no sean una fuente de contaminación.

16.6.2.9 Las instalaciones deben ser diseñadas y equipadas de manera que no permitan la entrada de insectos, roedores u otros animales. Debe contarse con un programa preventivo de control de plagas a través de un proveedor autorizado por la Secretaría. Los registros de control de plagas deberán ser resguardados.

16.6.2.10 Las salas de descanso o comedor y los sanitarios de los trabajadores deben estar independientes de las zonas de almacenamiento. En las áreas de almacenamiento deben estar prohibidos los alimentos, las bebidas, el tabaco y los medicamentos para uso privado del personal.

16.6.3 Control y/o monitoreo de temperatura y ambiente.

16.6.3.1 Deben existir procedimientos, equipos e instrumentos adecuados para controlar el ambiente en que se almacenan los medicamentos. Entre los factores que deben tenerse en cuenta se encuentran la temperatura, luz, humedad y limpieza de las instalaciones.

16.6.3.2 Debe llevarse a cabo un mapeo inicial de temperatura y humedad en el área de almacenamiento antes de su uso, en condiciones representativas. Los equipos de monitoreo de temperatura y humedad deberán estar ubicados de acuerdo a los resultados del ejercicio de mapeo, colocándolos en las zonas de mayor fluctuación. El ejercicio de mapeo debe repetirse tras un ejercicio de valoración de riesgos o cuando hayan modificaciones importantes en las instalaciones o en los equipos de control de temperatura.

16.6.3.3 Debe llevarse a cabo una valoración de riesgos para las instalaciones que están a temperatura ambiente y deberán colocarse monitores de temperatura en función de dicha evaluación.

16.6.3.4 Si los resultados del mapeo de temperatura y humedad relativa dan como resultado que las condiciones de la zona de almacenamiento no cumplen los requisitos de los marbetes de los medicamentos, se deben implementar medidas para el control de la temperatura que pueden incluir la colocación de aire acondicionado o sistema HVAC.

16.6.4 Equipo.

16.6.4.1 Todos los equipos que impacten en el almacenamiento y distribución de medicamentos deben estar diseñados, colocados y mantenidos a un nivel adecuado para los fines previstos. Se debe de contar con un programa de mantenimiento.

16.6.4.2 Los instrumentos utilizados para monitorear el medio ambiente donde se almacenan los medicamentos deben calibrarse a intervalos definidos sobre la base de una valoración de riesgos.

16.6.4.3 Los instrumentos de medición deberán de estar calibrados con trazabilidad a los patrones nacionales.

16.6.4.4 Se debe contar con sistemas de alarma para proporcionar alertas cuando existan excursiones de las condiciones de almacenamiento predefinidos. Los niveles de alarma se deben establecer de manera adecuada y se deben probar regularmente para asegurar su funcionamiento correcto.

16.6.4.5 La reparación de equipos, las operaciones de mantenimiento y calibración deben realizarse de manera que la calidad y la integridad de los productos no se vea comprometida.

16.6.4.6 Se deben de resguardar los registros de reparación, mantenimiento y actividades de calibración de equipos e instrumentos

16.6.5 Calificación y validación.

16.6.5.1 Los distribuidores deben identificar los equipos y procesos a calificar y/o validar. El alcance y la extensión de dicha calificación y/o actividades de validación (como el almacenamiento, recepción, embalaje y transporte) deberá determinarse utilizando un enfoque de gestión de riesgos.

16.6.5.2 La calificación de equipos y la validación de procesos tales como la cadena de frio deberá realizarse conforme al capítulo 9. Calificación y validación de esta Norma.

16.6.5.3 Los sistemas computacionales deberán validarse con forme al punto 9.13 de esta Norma

16.7 Documentación.

16.7.1 Generalidades.

Una buena documentación es una parte esencial del Sistema de Gestión de Calidad. La documentación escrita debe evitar errores que procedan de la comunicación oral y permitir el seguimiento de las operaciones pertinentes durante la distribución de los medicamentos.

16.7.2 La elaboración y manejo de la documentación deberá realizarse conforme al capítulo 5.2 Sistema de Documentación de esta Norma, el alcance del sistema estará basado en el tamaño y complejidad de la organización.

16.7.3 Se deben mantener registros de la transacción de medicamentos ya sea en forma de facturas de compra o de venta o cualquier documento que ampare la entrega o recepción del medicamento, en forma electrónica o en cualquier otra forma. Los registros deben incluir la siguiente información: fecha; nombre del medicamento; cantidad recibida, cantidad surtida; nombre y dirección del proveedor, cliente o destinatario; número de lote y fecha de caducidad. Los registros deben efectuarse en el momento en que se realiza cada operación.

16.8. Operaciones.

16.8.1 Generalidades.

Todas las medidas adoptadas por los distribuidores deben asegurar que la identificación del medicamento no se pierda y que la distribución se realice de acuerdo a la información en el empaque secundario. El distribuidor debe utilizar todos los medios

disponibles para reducir al mínimo el riesgo de que medicamentos falsificados entren en la cadena de suministro. Todos los medicamentos distribuidos en el mercado deberán de contar con un Registro Sanitario.

16.8.2 Calificación de proveedores

16.8.2.1 Los distribuidores deben obtener los medicamentos de almacenes de depósito y distribución de medicamentos o de Fábricas o laboratorio de medicamentos que cuenten con licencia sanitaria o aviso de funcionamiento según corresponda.

16.8.2.2 Debe realizarse la calificación y aprobación de proveedores antes de adquirir cualquier medicamento. Esto debe controlarse mediante un procedimiento, y los resultados deben documentarse y comprobarse periódicamente mediante un enfoque basado en el riesgo.

16.8.2.3 Cuando se realice un contrato con nuevos proveedores, el distribuidor debe realizar auditorías con el fin de evaluar la idoneidad, competencia y fiabilidad de la otra parte.

16.8.3 Calificación de clientes.

16.8.3.1 Los distribuidores deben asegurar de que suministran medicamentos a almacenes o farmacias que cuenten con aviso de funcionamiento o en su caso de Licencia Sanitaria.

16.8.3.2 Los distribuidores deben vigilar sus transacciones e investigar cualquier irregularidad en los patrones de ventas de medicamentos en riesgo de desviación (por ejemplo, estupefacientes, sustancias psicotrópicas). Los patrones de ventas inusuales que pueden constituir desvío o uso indebido del medicamento deben ser investigados y denunciados a las autoridades competentes en caso necesario.

16.8.4 Recepción de medicamentos.

16.8.4.1 Generalidades.

El propósito de la función de recepción es asegurar que el medicamento recibido sea correcto, que se originan de proveedores aprobados y que no hayan sufrido de daños visibles durante el transporte.

16.8.4.2 Se debe dar prioridad a los medicamentos que requieren medidas especiales de manejo, almacenamiento o de seguridad y una vez que se haya conducido la revisión deben ser trasladados de inmediato a las instalaciones de almacenamiento adecuadas.

16.8.4.3 Los lotes de medicamentos no deben ponerse disponibles para su distribución antes de asegurarse de que se hayan obtenido de conformidad con los procedimientos escritos.

16.8.4.4 Si se sospecha de un producto falsificado, el lote debe ser segregado y reportado a la Secretaría.

16.8.5 Almacenamiento.

16.8.5.1 Los medicamentos deben almacenarse por separado de otros productos que puedan alterarlos y deben ser protegidos de los efectos nocivos de la luz, la temperatura, la humedad y otros factores externos. Se debe prestar atención a los productos que requieren condiciones específicas de almacenamiento.

16.8.5.2 Deben limpiarse los contenedores de medicamentos a la recepción antes de su almacenamiento, si es necesario.

16.8.5.3 Las operaciones de almacenamiento deben garantizar unas condiciones de almacenamiento adecuadas y permitir una protección adecuada de las existencias.

16.8.5.4 La rotación de las existencias deben efectuarse de manera que se siga el principio de primeras entradas, primeras salidas (PEPS) o primeras caducidades primeras salidas. Las excepciones deben estar documentadas.

16.8.5.5 Los medicamentos deben manipularse y almacenarse de manera que se impidan derrames, roturas, contaminación y mezclas. Los medicamentos no deben almacenarse directamente en el suelo a menos que el empaque esté diseñado para colocarse directamente en el piso manteniendo la calidad y seguridad del mismo. Como en el caso de cilindros de gas medicinal.

16.8.5.6 Se debe contar con instrucciones precisas para el control de los inventarios cuando entren a una vida útil remanente de tres meses y los medicamentos que entren en su último mes de vida útil deben retirarse de las existencias vendibles.

16.8.5.7 Debe realizarse periódicamente un inventario de las existencias. Las irregularidades detectadas en las existencias deben investigarse y documentarse y en el caso de los medicamentos controlados reportarse a la Secretaría.

16.8.6 Destrucción de medicamentos.

16.8.6.1 Los medicamentos destinados a destrucción deben ser identificados, segregados y manejados de acuerdo con un procedimiento escrito.

16.8.6.2 La destrucción de medicamentos debe realizarse por una empresa autorizada por la SEMARNAT.

16.8.6.3 Los registros de todos los medicamentos destruidos deben conservarse durante un periodo de 5 años.

16.8.6.4 La destrucción de medicamentos controlados requiere la autorización de la Secretaría.

16.8.7 Surtido.

16.8.7.1 Se deben establecer controles para garantizar que se surte el medicamento solicitado. El producto en el momento de ser preparado deberá tener una vida útil remanente que asegure que podrá ser utilizado sin que corra el riesgo de caducar en el proceso de distribución.

16.8.7.2 Debe evaluarse la idoneidad del surtido de medicamentos con 3 meses de vida útil remanente.

16.8.8 Suministro.

16.8.8.1 En todos los envíos se debe adjuntar un documento (por ejemplo, la nota de entrega/lista de empaque) indicando la fecha; nombre y la forma farmacéutica del medicamento, el número de lote, fecha de caducidad; cantidad suministrada; nombre y dirección del proveedor, el nombre y dirección de entrega, las condiciones de transporte y almacenamiento aplicables. Se deben mantener los registros para que pueda conocerse la localización real del producto.

16.8.9 Importación y Exportación.

16.8.9.1 Las actividades de importación y exportación deben llevarse a cabo de conformidad con el marco jurídico aplicable. Los distribuidores deben de tomar las medidas adecuadas para evitar que los medicamentos no autorizados para el mercado interno y para exportación lleguen al mercado interno.

16.9 Quejas, devoluciones, medicamentos falsificados y retiro de producto de mercado.

16.9.1 Introducción.

Todas las quejas, devoluciones, sospecha de medicamentos falsificados y retiros de producto deben ser registrados y manejados de acuerdo a procedimientos escrito y/o los acuerdos de distribución con los titulares del registro sanitario Los registros deben estar a disposición de las autoridades competentes. Se debe de realizar una evaluación de los medicamentos devueltos antes de cualquier aprobación para su reventa. Se requiere un enfoque coherente por todos los socios en la cadena de suministro con el fin de tener éxito en la lucha contra los medicamentos falsificados

16.9.2 Quejas

16.9.2.1 Las quejas deben ser registradas con todos los detalles originales. Se debe hacer una distinción entre las quejas relacionadas con la calidad de un medicamento y las relacionadas con las de distribución. En el caso de una queja sobre la calidad de un medicamento y un posible defecto del producto, el fabricante y/o titular del registro sanitario debe ser informado. Cualquier queja se debe investigar a fondo para identificar el origen o motivo de la queja.

16.9.2.2 Si se descubre o sospecha de un defecto relacionado con el medicamento, deberá extenderse la investigación a otros lotes del producto.

16.9.2.3 Se debe designar a una persona para el manejo de las quejas.

16.9.2.4 Cuando sea necesario, se deben tomar acciones de seguimiento (CAPA) después de la investigación y evaluación de la queja, incluyendo si es necesario la notificación a las autoridades nacionales competentes.

16.9.3 Medicamentos devueltos

16.9.3.1 Los medicamentos devueltos deben manejarse de acuerdo a un procedimiento escrito, basado en el riesgo, que tenga en cuenta al medicamento en cuestión así como los requisitos específicos de almacenamiento y el tiempo transcurrido desde que el medicamento fue enviado originalmente. Las devoluciones deben realizarse de conformidad con la legislación nacional y a los acuerdos contractuales entre las partes.

16.9.3.2 Los medicamentos que hayan salido de las instalaciones del distribuidor sólo serán devueltos a las existencias vendibles si se cumple lo siguiente:

16.9.3.2.1 Los medicamentos se encuentran en su empaque secundario sin abrir y sin daños y están en buenas condiciones; no han expirado y no han sido retirados del mercado;

16.9.3.2.2 Si el cliente demuestra que el medicamento se ha transportado, almacenado y manipulado de acuerdo con los requisitos específicos de almacenamiento;

16.9.3.2.3 Que han sido examinados y evaluados por una persona suficientemente capacitada y competente autorizado para ello;

16.9.3.2.4 El distribuidor debe tener la evidencia de que suministró el producto a ese cliente (a través de copias de la nota de entrega original o haciendo referencia a los números de factura, números de lote, fecha de caducidad etc., como lo requiere la legislación nacional), y no existe ningún motivo para pensar que el medicamento ha sido falsificado.

16.9.3.3 Los medicamentos que requieren condiciones de almacenamiento de temperatura específicos, la devolución sólo puede hacerse si hay pruebas documentales de que el producto ha sido almacenado en las condiciones de almacenamiento autorizados en todo el tiempo. Si se produce una desviación se debe realizar una evaluación de riesgos en la cual se demuestre la integridad del producto. La evidencia debe cubrir:

16.9.3.3.1 La entrega al cliente;

16.9.3.3.2 La inspección por atributos del producto;

16.9.3.3.3 La apertura del empaque de transporte;

16.9.3.3.4 La devolución del producto al embalaje;

16.9.3.3.5 Recepción y devolución al distribuidor;

16.9.3.3.6 El registro de las lecturas de temperatura durante el transporte;

16.9.3.3.7 La devolución a la cámara fría del distribuidor.

16.9.3.4 Los productos devueltos deben ser colocados siguiendo el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS).

16.9.3.5 Los productos robados que han sido recuperados no pueden ser devueltos a las existencias vendibles.

16.9.4 Medicamentos falsificados

16.9.4.1 La venta y distribución de un medicamento falsificado deben ser suspendidas inmediatamente.

16.9.4.2 Se debe de contar con un procedimiento donde los distribuidores informen inmediatamente a la autoridad y al titular del Registro Sanitario de cualquier medicamento falsificado o que se sospeche de ser falsificado y actuar sobre las instrucciones según lo especificado por la autoridad.

16.9.4.3 Se debe de separar físicamente cualquier medicamento falsificado que se encuentran en la cadena de suministro y almacenarse en un área específica separada de los demás medicamentos. Todas las actividades relevantes en relación con tales productos deben ser documentados y los registros resguardados.

16.9.4.4 Tras la confirmación que un medicamento fue falsificado, el titular del Registro Sanitario debe notificar a la COFEPRIS para tomar la decisión en conjunto del retiro de dicho producto del mercado. Si se determina el retiro del producto del mercado se debe asegurar que no vuelva a entrar en la cadena de suministro, incluyendo la retención de las muestras necesarias para la salud pública, regulación, o necesidades legales y disposiciones para su eliminación. Todas las decisiones deben estar debidamente documentadas por el titular del registro sanitario.

16.9.5 Retiro de producto

16.9.5.1 Debe existir documentación y procedimientos para garantizar la trazabilidad de los productos recibidos y distribuidos, para facilitar el retiro de productos.

16.9.5.2 En el caso de un retiro de producto deberán ser informados rápidamente todos los clientes a los que el producto se ha distribuido con el apropiado grado de urgencia y con instrucciones claras.

16.9.5.3 Deberá ser informado a la autoridad nacional de todas las retiradas de productos. Si se exporta el producto, las contrapartes en el extranjero y/o las autoridades reguladoras deben ser informadas de la retirada como exige la legislación nacional.

16.9.5.4 Se debe evaluar la eficacia del proceso de retiro de productos, implementando un simulacro (al menos anualmente), o bien mediante la evaluación con indicadores establecidos por el distribuidor sobre el resultado del retiro de un evento real que se tenga.

16.9.5.5 Las operaciones del retiro deben ser capaces de iniciarse de inmediato y en cualquier momento.

16.9.5.6 El distribuidor debe seguir las instrucciones de una alerta de retiro, que debe ser aprobado, si es necesario, por las autoridades competentes.

16.9.5.7 Cualquier operación de retiro se debe registrar en el momento en que se lleva a cabo. Los registros deberán ponerse a disposición de las autoridades.

16.9.5.8 Los registros de distribución deben ser fácilmente accesibles a la persona(s) responsable del retiro y deben contener información suficiente sobre los distribuidores y los clientes suministrados directamente (con direcciones, teléfono y/o números de fax dentro y fuera de las horas de trabajo, números de lote como lo requiere la legislación nacional y las cantidades entregadas), incluyendo los de los productos exportados y muestras medicinales (si lo permite la legislación nacional).

16.9.5.9 Se debe registrar el avance del proceso de retiro en un informe final incluyendo la conciliación del producto retirado del mercado.

16.10 Actividades subcontratadas.

16.10.1 Introducción.

Cualquier actividad que se subcontrate y que cubra actividades de BPAD debe estar definida, acordada y controlada correctamente con el fin de evitar malentendidos que puedan afectar la integridad del producto. Tiene que haber un contrato escrito entre el contratante y el contratista que establezca claramente las obligaciones de cada parte.

16.10.2 Agente Contratante

16.10.2.1 El contratante es responsable de las actividades encomendadas bajo contrato.

16.10.2.2 El contratante es responsable de evaluar la competencia del contratado para llevar a cabo con éxito el trabajo requerido y para garantizar mediante contrato y por medio de auditorías que se sigan los principios de las BPD. Debe realizarse una auditoría del contratista antes del comienzo de las actividades subcontratadas y cuando haya ocurrido un cambio. El requisito para la auditoría y la periodicidad debe definirse en función del riesgo dependiendo de la naturaleza de las actividades subcontratadas. Las auditorías deben permitirse en cualquier momento.

16.10.2.3 El contratista debe proporcionar al contratado toda la información necesaria para llevar a cabo las operaciones contratadas de acuerdo con los requisitos de los productos específicos y otros requisitos relevantes.

16.10.3 Agente contratado

16.10.3.1 El contratado es responsable de cubrir las actividades de las BPD delegadas por el contratante así como la forma de operar el sistema de gestión de calidad incluyendo el manejo de quejas y devoluciones y retiro del producto del mercado.

16.10.3.2 El contratado debe contar con instalaciones y equipos adecuados, procedimientos, conocimientos, experiencia y personal competente para llevar a cabo el trabajo ordenado por la otra parte contratante.

16.10.3.3 El contratado no debe subcontratar cualquier trabajo acordado en el contrato sin una evaluación previa de la parte contratante, la aprobación de los acuerdos y de una auditoría por el contratante o el contratista. Los acuerdos entre el contratista y subcontratistas deben asegurar que la información de la distribución se pone a disposición de la misma manera que entre el dador original de contrato y contratista.

16.10.3.4 El contratado debe abstenerse de cualquier actividad que pueda afectar negativamente a la calidad del producto manejado por el contratante.

16.10.3.5 El contratado debe remitir cualquier información que pueda influir en la calidad del producto al contratante de conformidad con los requisitos del contrato.

16.10.3.6 El contratante debe proveer información de los medicamentos que asegure al contratado el manejo correcto de los productos almacenados.

16.11 Autoinspecciones.

16.11.1 Introducción.

Deben llevarse a cabo autoinspecciones con el fin de monitorear la implementación y aplicación de las BPD y proponer las medidas correctivas necesarias.

16.11.2 Implementación.

16.11.2.1 Debe implementarse un programa de autoinspección que cubre todos los aspectos de las BPD así como el cumplimiento de las normas, directrices y procedimientos dentro de un calendario definido. Se pueden dividir en varios auto-inspecciones individuales de alcance limitado.

16.11.2.2 Deben llevarse a cabo autoinspecciones de una manera imparcial y detallada por personal de la empresa competente designada. Auditorías a cargo de expertos externos independientes también pueden ser útiles, pero no pueden ser utilizadas como un sustituto para la autoinspección.

16.11.2.3 Se deben documentar todas las autoinspecciones. Los informes deben contener todas las observaciones realizadas durante la inspección. Se debe proporcionar una copia del informe a la Dirección del establecimiento y otras personas relevantes. En el caso de que se observen irregularidades y/o deficiencias, deben determinarse sus causas y las acciones correctivas y preventivas (CAPA) deben documentarse y seguido.

16.12 Transporte.

16.12.1 Introducción.

16.12.1.1 Es responsabilidad del distribuidor proteger los medicamentos contra la rotura, la adulteración, robo y garantizar que las condiciones de temperatura se mantienen dentro de límites aceptables durante el transporte.

16.12.1.2 Independientemente del tipo de transporte, debe demostrarse que los medicamentos no han sido expuestos a condiciones que puedan poner en riesgo la calidad e integridad. Debe utilizarse un enfoque basado en riesgo en la planificación de transporte.

16.12.2 Transporte.

16.12.2.1 Debe mantenerse las condiciones de almacenamiento necesarias durante el transporte de los medicamentos dentro de los límites definidos como se describe en el empaque exterior y/o información de empaque relevante.

16.12.2.2 Si se produce una desviación de la temperatura o un daño al producto durante el transporte, se deberá informar al distribuidor y destinatario de los medicamentos afectados. Se debe contar con un procedimiento para la investigación y el manejo de variaciones de temperatura.

16.12.2.3 Es responsabilidad del distribuidor garantizar que los vehículos y equipos utilizados para distribuir, almacenar o manejar medicamentos sean adecuados para su uso y equipados adecuadamente para prevenir la exposición de los productos a las condiciones que podrían afectar su calidad e integridad del empaque.

16.12.2.4 Deben existir procedimientos escritos para la operación y mantenimiento de todos los vehículos y equipos utilizados para el proceso de distribución, incluidas las precauciones de limpieza y de seguridad.

16.12.2.5 Se debe utilizar una evaluación de riesgos de las rutas de entrega para determinar dónde se requieren controles de temperatura. El equipo utilizado para monitorear la temperatura durante el transporte dentro de los vehículos y/o contenedores, debe someterse a mantenimiento y calibrarse a intervalos regulares.

16.12.2.6 Siempre que sea posible deben utilizarse vehículos y equipos dedicados a medicamentos. Cuando se usen vehículos y equipo no dedicados se deberá contar con procedimientos para asegurar que la calidad e integridad del medicamento no se verá comprometida, estableciendo los controles que deben cumplir y las características que deben tener.

16.12.2.7 Deben hacerse las entregas a la dirección indicada en la nota de entrega y en los locales del destinatario. Los medicamentos no se deben dejar en los locales alternativos.

16.12.2.8 Se debe designar a una persona y contar con un procedimiento para las entregas de emergencia fuera de las horas normales de trabajo.

16.12.2.9 Cuando el transporte se lleva a cabo por un tercero, el contrato debe abarcar los requisitos previstos en el punto 16.10, de esta Norma. Los proveedores de transporte deben estar informados por el distribuidor de las condiciones de transporte relevantes aplicables a la consignación. Se debe vigilar la temperatura, la limpieza y la seguridad de las instalaciones cuando la ruta de transporte incluye descarga y carga.

16.12.2.10 Debe reducirse al mínimo la duración del cruce de andén a la espera de la próxima etapa de la ruta de transporte.

16.12.3 Contenedores, empaque y etiquetado

16.12.3.1 Los medicamentos deben ser transportados en contenedores que no tengan ningún efecto adverso en la calidad de los productos, y que ofrecen una protección adecuada de las influencias externas, incluyendo la contaminación.

16.12.3.2 La selección de un contenedor y el embalaje debe basarse en los requisitos de almacenamiento y transporte de los medicamentos; el espacio necesario para la cantidad de medicamentos; las temperaturas extremas exteriores previstos; el tiempo máximo estimado para el transporte como el almacenamiento de tránsito en la aduana; el estado de calificación del empaque y el estado de validación de los contenedores de transporte.

16.12.3.3 Los contenedores deben llevar etiquetas que proporcionen información suficiente sobre los requisitos y precauciones de manipulación y almacenamiento para garantizar que los productos se manipulan y protegidos en todo momento. Los recipientes deben permitir la identificación de los contenidos de los contenedores y la fuente.

16.12.4 Medicamentos que requieren condiciones controladas.

16.12.4.1 En relación con las entregas que contienen medicamentos que requieren condiciones especiales como estupefacientes o sustancias psicotrópicas, el distribuidor debe mantener una cadena de suministro seguro y protegido para estos productos, de conformidad con los requisitos establecidos en la legislación nacional. Debe establecerse sistemas de control adicionales en el lugar para la entrega de estos productos. Debe haber un protocolo para hacer frente a la ocurrencia de cualquier robo.

16.12.4.2 Los medicamentos que contienen materiales altamente activos y radiactivos deben transportarse en contenedores y vehículos dedicados y seguros. Las medidas de seguridad pertinentes deben estar en conformidad con los acuerdos internacionales y la legislación nacional.

16.12.4.3 Para los medicamentos sensibles a la temperatura se debe utilizar equipo calificado (embalaje térmico, contenedores de temperatura controlada o vehículos de temperatura controlada) y asegurar que las condiciones de transporte correctos se mantienen entre el fabricante, distribuidor y el cliente.

16.12.4.4 Si se utilizan vehículos con control de temperatura, el equipo de monitoreo de temperatura utilizada durante el transporte debe someterse a mantenimiento y calibrado a intervalos regulares. Debe llevarse a cabo mapeos de temperatura en condiciones representativas y debe tener en cuenta las variaciones estacionales.

16.12.4.5 Si el cliente los solicita se le debe facilitar información para demostrar que los productos han cumplido con las condiciones de almacenamiento de temperatura.

16.12.4.6 Si se utilizan refrigerantes en cajas aisladas, éstas deberán ser colocadas de tal manera que el producto no entra en contacto directo con el refrigerante. El personal debe estar capacitado en los procedimientos de embalaje de las cajas aislantes y en la reutilización de los refrigerantes.

16.12.4.7 Debe haber un sistema para controlar la reutilización de los refrigerantes para garantizar que no se usan por error refrigerantes no fríos. Debe haber una separación física adecuada entre los paquetes congelados y fríos.

16.12.4.8 Deberán estar descritos en un procedimiento el proceso de entrega de productos sensibles y el control de las variaciones de temperatura estacionales.

17. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta Norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

17.1 EudraLex. Volume 4, Good manufacturing practice (GMP) Guidelines, Introduction, Part I, Part III and Annexes 1, 2, 6, 8, 9, 11, 13, 14, 15 and 19.

17.2 Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Explanatory notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File. January 2011.

17.3 Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annexes. October 2015.

17.4 Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part I. October de 2015.

17.5 Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part II. October de 2015

17.6 Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. PIC/S GMP Guide for Blood Establishments. September 2007.

17.7 Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. GMP Annex 1 Revision 2008, Interpretation of most important changes for the Manufacture of Sterile Medicinal Products. January 2010.

17.8 World Health Organization. Technical Report Series, No. 961, 2011 Annex 3, good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles y Annex 6, WHO good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products. Geneva, 2011.

17.9 World Health Organization. Technical Report Series, No. 961, 2011 Annex 4, guidelines on good manufacturing practices for blood establishments. Geneva, 2011.

17.10 World Health Organization. Recommendations for the evaluation of animal cell cultures as substrates for the manufacture of biological medicinal products and for the characterization of cell banks. 2010.

17.11 World Health Organization. Technical Report Series, No. 924, 2004 Annex 4, guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. Geneva, 2004.

17.12 U.S. Foods and Drug Administration. "Title 21, parts 11 & 211" Code of Federal Regulations, Washington: Government Printing Office, 2012.

17.13 U.S. Foods and Drug Administration. Guidance for Industry Process Validation: General Principles and Practices. Washington, January 2011.

17.14 U.S. Foods and Drug Administration. Guidance for Industry, CGMP for Phase 1 Investigational Drugs. Washington, 2008.

17.15 ICH Q5A (R1): viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (September 1999).

17.16 ICH Q5B: Quality of biotechnological products: analysis of the expression construct in cells used for production of r-DNA derived protein products (November 1995).

17.17 ICH Q5C: Quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products (November 1995).

17.18 ICH Q5D: Derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products (July 1997).

17.19 ICH Q5E: Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (November 2004).

17.20 ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development (August 2009).

17.21 ICH Q9: Quality Risk Management (November 2005).

17.22 ICH Q10: Pharmaceutical Quality System (June 2008).

18. Bibliografía

18.1 Ley General de Salud.

18.2 Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

18.3 Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente.

18.4 Reglamento de Insumos para la Salud.

18.5 Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

18.6 Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

18.7 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 11a. Ed. México (2014).

18.8 Suplemento para establecimientos dedicados a la venta y suministro de medicamentos y demás insumos para la salud, 5ª. Ed. (2014).

18.9 Suplemento de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, México (2015).

18.10 Farmacopea Homeopática de los Estados Unidos Mexicanos, 3a. Ed. México (2015).

18.11 ISO 9000:2005 Quality management systems-Fundamentals and vocabulary.

18.12 ISO 9001:2008 Quality management systems-Requirements.

18.13 ISO 9004:2009 Managing for the sustained success of an organization - A quality management approach.

18.14 ISO 14644-1:1999. Cleanrooms and associated controlled environments - Part 1: Classification of air cleanliness.

18.15 ISO 14644-2:2000. Cleanrooms and associated controlled environments - Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1.

18.16 ISO 14644-3:2005. Cleanrooms and associated controlled environments - Part 3: Test methods.

18.17 ISO 14644-4:2001. Cleanrooms and associated controlled environments - Part 4: Design, construction and start-up.

18.18 ISO 14644-5:2004. Cleanrooms and associated controlled environments - Part 5: Operations.

18.19 ISO 31000:2009. Risk management - Principles and Guidelines on Implementation.

18.20 I ISO/IEC 31010:2009, Risk management - Risk assessment techniques.

18.21 ISO Guide 73:2009. Risk management -- Vocabulary.

18.22 Organización Mundial de la Salud. Manual de bioseguridad en el laboratorio, tercera edición. OMS, Ginebra, 2005.

18.23 World Health Organization. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Vol. 2, 2a. Edition, 2007.

18.24 Parenteral Drug Association. Validation of Moist Heat Sterilization Processes: Cycle Design, Development, Qualification and Ongoing Control. Technical Report No. 1 (revisad 2007), Suplement Vol. 61, No. S-1. 2007.

18.25 U.S. Department of Health and Human Services, CDC. Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories, 5th. Edition. 2009.

18.26 ISPE. GAMP 5, A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems. 2008.

18.27 Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México. Guía de Validación del Método Analítico. CNQFBM, 2002.

18.28 Health Canada. Laboratory Biosafety Guidelines; 3th. Edition. Canada, 2004.

18.29 James Agalloco, Frederick J. Carleton. Validation of Pharmaceutical Process; 3th edition. Informa Healthcare, 2008.

18.30 Pharmaceutical Production. An engineering guide, Edited by Bill Bennett and Graham Cole; Institution of Chemical Engineers (IChemE), 2003.

18.31 Gary Walsh. Pharmaceutical Biotechnology. Concepts and Applications. Ed. John Wiley and Sons Ltd. 2007.

18.32 Anexo 20 "Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos" PIC, Marzo 2014.

18.33 Guía de "Prácticas de Correcta Fabricación", Ministerio de Salud de España "Gestión de Riesgo" 2008.

18.34 FDA (2004) Pharmaceutical CGMPS for the 21st century - A risk-based approach. Final report.

18.35 ICH (2005) "Quality risk management ICH Harmonised Tripartite Guideline Guideline Q9.

18.36 ICH (2008) Pharmaceutical quality system. ICH Harmonised Tripartite Guideline Q10.

18.37 ICH (2009) Pharmaceutical development. ICH Harmonised Tripartite Guideline Q8 (R2).

18.38 ICH (2011). Development and Manufacture of Drug Substances (Chemic al Entities and Biotechnological/Biological Entities). Draft Consensus Guideline Q11.

18.39 Vesper, J. L. (2006) Risk assessment and risk management in the pharmaceutical industry. Clear and simple. PDA/DHI.

18.40 CEI/IEC (1985) Techniques d'analyse de la fiabilité des systmes. Procédured'analyse des modes de défaillance et de leurseffets (AMDE) / Analysis techniques for system reliability. Procedure for failure mode and effects analysis (FMEA). Norme international/International standard 608121985.

18.41 WHO (2003) Hazard and risk analysis in pharmaceutical products. Technical Report Series, No. 908. Annex 7.

19. Observancia

La vigilancia del cumplimiento de esta Norma corresponde a la Secretaría de Salud y a los gobiernos de las entidades federativas en el ámbito de sus respectivas competencias.

20. Vigencia

Esta Norma entrará en vigor a los 180 días naturales posteriores a su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

TRANSITORIO

ÚNICO. La presente Norma cancela la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 22 de julio de 2013.

México, D.F., a 4 de enero de 2016.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.

21. Apéndice A Normativo. Áreas de fabricación.

Clasificación	Ejemplos de procesos*a*	Número máximo permitido de partículas*h* totales/m3:			Partículas viables*b*		Presión diferencial y flujo de aire	Cambios de aire por hora*i*	Temperatura y humedad	
		Condiciones estáticas*g*/ dinámicas		Frecuencia de monitoreo	(UFC)	Frecuencia de monitoreo				
		= 0.5 Î¼m	= 5 Î¼m							
Clase A (ISO-Clase 5)	Llenado aséptico. Operaciones asépticas. Muestreo, pesado y surtido de insumos estériles.	3 520 / 3 520	20 / 20	CONTINUO/ Durante todo el proceso de llenado	< 1/placa*b.1* < 1/ m3 *b.2* < 1/placa*b.3* < 1/guante*b.4*	CONTINUO/ Durante todo el tiempo que dure el proceso de llenado	≥15 Pa con respecto a cuartos adyacentes, aplicando un concepto de cascada*c*	n.a.	18 °C a 25 °C 30 a 65% HR*f*	
Clase B	Entorno de Clase A para productos estériles que no llevan esterilización terminal. Esclusas a cuartos de llenado. Cuartos vestidores para áreas Clase A	3 520 / 352 000	29 / 2 900	c/ 3 meses*e*	< 5/placa*b.1* < 10/m3 *b.2* < 5/placa*b.3* < 5/guante*b.4*	Diaria/Turno de producción	≥15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada	20 a 50	18 °C a 25 °C 30 a 65% HR	
Clase C (ISO-Clase 7)	Llenado de productos con esterilización terminal. Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de contenedor-cierre*e*	352 000 / 3 520 000	2 900 / 29 000	c/ 6 meses a excepción de llenado de soluciones con esterilización terminal que se realice c/3 meses*d*	< 50/placa*b.1* < 100/m3 *b.2* < 25/placa*b.3* -	Semanalmente	>10 Pa	20 a 50	18 °C a 25 °C 30 a 65% HR	

	Almacenamiento de accesorios para formas farmacéuticas estériles.									
Clase D (ISO-Clase 8)	Entorno de Clase C Cuartos de aisladores. Cuartos incubadores y de refrigeración (localizadas en áreas de producción). Preparación y envasado primario de formas farmacéuticas no estériles. Muestreo, pesado y surtido de insumos no estériles.	3 520 000 / n.a.	29 000 / n.a.	c/ 6 meses	< 100/placa*b.1* < 200/m3 *b.2* < 50/placa*b.3* -	Mensualmente	>5 Pa Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan polvos	10 a 20	18 °C a 25 °C 30 a 65% HR	c cu
ISO-Clase 9	Acondicionamiento secundario.	35 200 000 / n.a.	293 000 / n.a.	Anualmente	n.a.	Anualmente	Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas.	n.a.	18 °C a 25 °C	

NOTAS:

a Los ejemplos aquí señalados son enunciativos mas no limitativos.

b El monitoreo microbiológico debe efectuarse empleando los siguientes métodos:

b.1 Placa de sedimentación de 90 mm de diámetro, con exposición no menor a 30 minutos y no mayor a 4 horas.

b.2 Muestreo de aire.

b.3 Placa de contacto 55 mm de diámetro.

b.4 Muestreo de Guantes en 5 dedos.

c La zona de flujo unidireccional debe cumplir con parámetro de velocidad de flujo 0.45 m/s ± 20%.

d Puede realizarse con menor frecuencia de acuerdo al mantenimiento del estado validado.

e Podrá ser realizado al menos en Clase D siempre y cuando se soporten con estudios de validación.

f Los cuartos clasificación Clase A deben cumplir con estos parámetros, no aplica para módulos de flujo unidireccional.

g 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.

h 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.

i 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.

21.2 Apéndice B Normativo. Revisión Anual del Producto.

Revisión Anual del Producto			
Nombre del producto		**Registro no:**	
DCI		**Concentración:**	
Revisión del periodo de:		**Hasta:**	
Total de lotes revisados:			
	Aprobados		
	Aprobados con desviación		
	Rechazados		
	Total:		
Lotes sólo de exportación/país:			

Revisión de documentación	**Realizado por:**	**Fecha:**
Fórmula	*Información: Modificaciones en la fórmula cuali-cuantitativa.*	
Revisión de especificación del producto	*Información: Modificaciones en las especificaciones y métodos analíticos del producto.*	
Revisión del historial de fármacos / biofármacos / aditivos / material de envase primario	*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.*	

Revisión del sistema de gestión de calidad	**Realizado por:**	**Fecha:**
Desviaciones y/o producto no conforme	*Información: Incluir referencias cruzadas, reportes e investigación de fallas y CAPA asociadas.*	

Resultados analíticos fuera de especificación (OOS) / resultados analíticos fuera de tendencia (OOT)	*Información: Incluir referencias cruzadas, reportes e investigación de fallas asociadas.*

Revisión de los datos del proceso	**Realizado por:**		**Fecha:**	
Parámetros críticos	*Información: Revisión de controles en proceso, incluir modificaciones.*			

Mantenimiento del estado validado	**Realizado por:**		**Fecha:**	
Validación de proceso	*Información: Revisión de estatus de la validación de proceso, incluir revalidaciones.*			
Validación de métodos analíticos	*Información: Revisión de estatus de la validación de métodos analíticos, incluir revalidaciones.*			
Sistemas críticos	*Información: Descripción y revisión del estado validado.*			

Revisión de muestras de retención	**Realizado por:**		**Fecha:**	
	Información: No existen observaciones adversas sobre una muestra representativa basadas en una inspección visual.			

Revisión de estabilidad	**Realizado por:**		**Fecha:**	
	Información: El producto cumple consistentemente con la especificación a lo largo del periodo de caducidad. Refiérase a la revisión de estabilidad para el análisis de tendencias			

Actividades subcontratadas analítico y proceso de fabricación	**Realizado por:**		**Fecha:**	

Modificación a las condiciones de registro	**Realizado por:**		**Fecha:**	
	Información: Incluir las modificaciones técnicas y administrativas del periodo con sus referencias cruzadas al número de solicitud (total sometido, aprobado, rechazado y en evaluación por la COFEPRIS).			

Compromisos post-mercadeo adquiridos con las entidades regulatorias	**Realizado por:**		**Fecha:**	
	Incluir farmacovigilancia, estudios fase IV, planes de manejo de riesgo, planes de estabilidad adicionales.			

Notificaciones de sospechas de reacciones adversas	**Realizado por:**		**Fecha:**	
	Información: Incluir las relacionadas con la calidad y/o proceso de fabricación del producto.			

Acciones derivadas de la revisión del rap anterior	**Realizado por:**		**Fecha:**	

Conclusión del RAP	**Realizado por:**		**Fecha:**	
	Información:			

Acciones derivadas de las conclusiones del RAP	**Realizado por:**		**Fecha:**	

Resumen de la Revisión Anual del Producto			
Realizado por:		Fecha:	
Aprobado por:		Fecha:	