

**NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).**

---

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

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006, BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS (MODIFICA A LA NOM-059-SSA1-1993, PUBLICADA EL 31 DE JULIO DE 1998).

MIGUEL ANGEL TOSCANO VELASCO, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 13 Apartado A fracción I, 17 bis fracción III, 194, 194 Bis, 195, 197, 201, 210, 212, 213, 214, 257, 258, 259, 260, 261 de la Ley General de Salud; 38 fracción II, 40 fracciones I, V, XI y XII; 41, 43, 47 fracción IV y 51 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 y 39 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2 literal C fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 3 fracción I literal b) y II, 10 fracciones IV y VIII, 12 fracción III del Reglamento de la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios, me permito ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos (modifica a la NOM-059-SSA1-1993, publicada el 31 de julio de 1998).

**CONSIDERANDO**

Que con fecha 20 de abril de 2004, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 46 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha 6 de octubre de 2005, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el Diario Oficial de la Federación el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Que con fecha previa, fueron publicadas en el Diario Oficial de la Federación las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, se expide la siguiente:

**NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006, BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUIMICO FARMACEUTICA DEDICADOS A LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS (MODIFICA A LA NOM-059-SSA1-1993, PUBLICADA EN EL DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACION EL 31 DE JULIO DE 1998)**

**INDICE**

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones
4. Símbolos y abreviaturas
5. Organización
6. Personal
7. Documentación

8. Diseño y construcción
9. Control de la fabricación
10. Equipo de fabricación
11. Desviaciones o no conformidades
12. Devoluciones y quejas
13. Retiro de producto del mercado
14. Validación
15. Control de cambios
16. Auditorías técnicas
17. Destrucción y destino final de residuos
18. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
19. Bibliografía
20. Observancia
21. Vigencia
22. Apéndice Normativo A. Areas de fabricación farmacéutica

#### **PREFACIO**

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

SECRETARIA DE SALUD.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS.

Comisión de Autorización Sanitaria.

Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

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

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS.

ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.

COMISION INTERINSTITUCIONAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION.

COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS MEXICO, A.C.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

Escuela Superior de Medicina.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Facultad de Química.

PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C.

ASOCIACION MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS.

GRUPO HOMOLOGADO DE VALIDACION DE PROVEEDORES, A.C.

#### **0. Introducción**

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

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

## **1. Objetivo y campo de aplicación**

### **1.1 Objetivo.**

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

### **1.2 Campo de aplicación.**

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

## **2. Referencias**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **3. Definiciones**

Para efectos de esta Norma Oficial Mexicana se entiende por:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**3.25 Concentración**, a la cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada como peso/peso,

peso/volumen o unidad de dosis/volumen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**3.37 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.

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

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

**3.40 Expediente legal**, al conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado.

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

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

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

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

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

**3.46 Identidad**, a la comprobación de la presencia de una sustancia específica.

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

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

**3.49 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.

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

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

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

**3.53 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.

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

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

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

**3.57 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.

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

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

**3.60 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.

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

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

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

**3.64 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

**3.73 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.

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

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

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

**3.77 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.

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

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

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

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

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

**3.83 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.

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

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

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

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

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

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

#### **4. Símbolos y abreviaturas**

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

|    |                   |
|----|-------------------|
| %  | Porcentaje        |
| ±  | Más menos         |
| ≥  | Mayor o igual que |
| ≤  | Menor o igual que |
| °C | Grado Celsius     |
| µm | Micrómetro        |

|          |   |
|----------|---|
| BPF      | Buenas Prácticas de Fabricación                               |
| CD       | Calificación del diseño                                       |
| CE       | Calificación de la ejecución o desempeño                      |
| CI       | Calificación de la instalación                                |
| CO       | Calificación operacional                                      |
| Cofepris | Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios |
| FEUM     | Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos                    |
| h        | Hora  |
| HR       | Humedad relativa  |
| m/s      | Metro sobre segundo   |
| n.a.     | No aplica   |
| Pa       | Pascal  |
| PEPS     | Primeras entradas, primeras salidas                           |
| PMV      | Plan maestro de validación                                    |
| PNO      | Procedimiento normalizado de operación                        |
| UFC      | Unidades formadoras de colonia                                |

## 5. Organización

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

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

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

**5.4** El responsable sanitario designará por escrito a la(s) persona(s) que atenderá(n) cualquier eventualidad cuando éste se encuentre ausente, el o los cuales tendrán que contar con los requisitos que establecen la Ley General de Salud y el Reglamento de Insumos para la Salud para los responsables sanitarios. En el caso de extranjeros deberán contar con los documentos equivalentes.

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

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

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

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

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

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

esta Norma.

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

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

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

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

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

**5.9.5** Aprobar todos los estudios del PMV.

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

**5.9.7** Que la documentación relativa a la fabricación y control de los lotes producidos se conserve (referirse al numeral 7.5.4).

**5.9.8** Que por cada queja se realicen las investigaciones correspondientes y asegurarse de que se implementen las acciones correctivas necesarias y que se mida la efectividad de las acciones correctivas de acuerdo al sistema establecido (referirse al numeral 12).

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

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

**5.9.11** Asegurar el cumplimiento de las correspondientes normatividades vigentes.

**5.9.12** Que cualquier desviación o no conformidad a los procedimientos establecidos sea investigada, revisada y la conclusión documentada antes de decidir el destino final del lote (referirse al numeral 11).

**5.9.13** Notificar a la Secretaría de Salud o entidad regulatoria correspondiente, cuando sea necesario, cualquiera de los siguientes incidentes: retiros de producto del mercado y efectos adversos en medicamentos (referirse al numeral 13).

## **6. Personal**

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

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

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

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

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

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

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

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

**6.4.2** Se debe contar con un procedimiento para el lavado de indumentaria, que incluya la de áreas donde

se fabrican productos de alto riesgo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**6.15** El personal debe tener buenos hábitos de higiene y limpieza.

## **7. Documentación**

### **7.1 Generalidades.**

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

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

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

**7.1.2.2** Los datos deben ser claros y escritos con material indeleble.

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

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

**7.1.2.5** Un formato preestablecido para registro de fechas y horas.

**7.1.3** Los documentos deben ser reproducidos a través de un sistema que asegure que el documento es copia fiel del original. En el caso de documentos electrónicos, éstos deben de cumplir con los requisitos descritos en el numeral 14 en cuanto a validación de sistemas de cómputo.

**7.1.3.1** En el caso de sistemas electrónicos empleados en la creación, modificación, mantenimiento, archivo, restauración o transmisión de registros electrónicos, éstos deben de cumplir con los requisitos descritos en el numeral 14 en cuanto a validación de sistemas de cómputo.

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

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

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

**7.1.7** Se deben conservar registros de los cambios realizados a documentos.

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

**7.1.8.1** Manual de calidad.

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

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

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

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

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

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

**7.1.9** En caso de documentación electrónica debe cumplirse con los requisitos de la validación de documentación electrónica. (Ver numeral 14 correspondiente a validación).

**7.2** Documentación legal.

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

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

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

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

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

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

**7.2.3** Documentación relativa al control de estupefacientes y psicotrópicos.

**7.3** Documento (Expediente) maestro.

**7.3.1** El establecimiento debe contar con un documento (Expediente) maestro para cada producto, que incluya:

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

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

**7.3.1.3** Procedimiento maestro de producción el cual contiene las instrucciones completas del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se deben

indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos en cada etapa intermedia así como al final del proceso. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.

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

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

**7.3.1.6** Especificaciones del producto en proceso y terminado.

**7.3.1.7** Métodos analíticos para el producto en proceso y terminado.

**7.3.1.8** Especificaciones y métodos analíticos de todos los insumos.

**7.3.1.9** Especificaciones de los materiales de envase primario y secundario.

**7.3.1.10** Especificaciones de los materiales impresos.

**7.4** Documentación operativa.

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

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

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

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

**7.4.1.4** PNO para la calibración de los instrumentos de medición.

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

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

**7.4.1.7** PNO para el manejo de desviaciones o no conformidades.

**7.4.1.8** PNO para el control de cambios.

**7.4.1.9** PNO para el manejo de quejas.

**7.4.1.10** PNO para el manejo de producto devuelto.

**7.4.1.11** PNO para la compra de insumos.

**7.4.1.12** PNO para la distribución de productos.

**7.4.1.13** PNO para el retiro de productos del mercado.

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

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

**7.5** Registros y reportes.

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

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

**7.5.1.2** Etiquetas de identificación de los insumos surtidos.

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

**7.5.1.4** Muestras de las etiquetas codificadas utilizadas en el lote.

**7.5.1.5** Registros de cada lote, mediante los cuales pueda comprobarse que el producto fue acondicionado

y controlado de acuerdo con la orden y el procedimiento de acondicionamiento vigentes.

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

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

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

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

**7.5.2.1** Reportes analíticos de insumos.

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

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

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

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

**7.5.3.2** Cantidad total del lote por presentación.

**7.5.3.3** Identificación del cliente primario.

**7.5.3.4** Cantidad enviada por cliente primario.

**7.5.3.5** Fecha de envío y recibo.

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

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

**7.5.5** Deben existir registros de quejas que contengan la siguiente información:

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

**7.5.5.2** Cantidad involucrada de la queja.

**7.5.5.3** Motivo de la queja.

**7.5.5.4** Nombre y localización de quien genera la queja.

**7.5.5.5** Resultado de la investigación de la queja.

**7.5.5.6** Acciones tomadas relacionadas con la queja.

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

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

**7.5.6.2** Cantidad devuelta.

**7.5.6.3** Motivo de la devolución.

**7.5.6.4** Nombre y localización de quien devuelve.

**7.5.6.5** Evaluación y destino final del producto.

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

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

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

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

**7.5.7.4** Registro de las desviaciones o no conformidades, resultados fuera de especificaciones, control de

cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado incluyendo el informe de la investigación y conclusiones de las acciones realizadas.

**7.5.7.5** Estudios de estabilidad.

**7.5.7.6** Evaluación del estado de la validación del proceso y de la metodología analítica.

**7.5.7.7** Conclusiones de los resultados obtenidos.

**7.5.8** En el caso de documentos electrónicos, éstos deben de cumplir con los requisitos descritos en el numeral 14 en cuanto a validación de sistemas de cómputo.

## **8. Diseño y construcción**

### **8.1** Diseño.

**8.1.1** El establecimiento debe de ser diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en él se efectúen. Su diseño y construcción debe permitir su limpieza, orden, mantenimiento y prevención de la contaminación y mezcla de insumos y productos. Los flujos de personal, insumos, productos y desechos deben estar identificados, seguir un orden lógico y secuencial de acuerdo a los procesos de fabricación, evitando los flujos cruzados y manteniendo los niveles de limpieza establecidos.

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

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

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

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

### **8.2** Construcción.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**8.2.11.1** Acabados sanitarios.

**8.2.11.2** Inyección y extracción de aire que permita un balanceo adecuado de presiones diferenciales que eviten la contaminación del producto.

**8.2.11.3** Indicadores de presión diferencial fijos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**8.2.22** Los sistemas de extracción deben evitar una potencial contaminación cruzada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

fabricación y deben estar provistos de:

**8.2.30.1** Ventilación.

**8.2.30.2** Agua fría y caliente.

**8.2.30.3** Lavabos.

**8.2.30.4** Mingitorios e inodoros.

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

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

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

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

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

## **9. Control de la fabricación**

**9.1.** Generalidades.

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

**9.1.1.1** Debe contarse con un procedimiento para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria correspondiente vigente.

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

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

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

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

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

**9.1.6.1** Debe haber los procedimientos que describan:

**9.1.6.1.1** La forma y frecuencia de la limpieza y sanitización de las áreas.

**9.1.6.1.2** La preparación de los agentes de limpieza y sanitización.

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

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

**9.1.8** Los procedimientos deben estar accesibles al personal involucrado.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**9.2.1** Adquisición.

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

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

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

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

**9.2.2** Recepción.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**9.3.6** Los insumos o productos rechazados (o no conforme) deben ser identificados como tales y trasladados a un área específica delimitada, para evitar su uso en cualquier proceso productivo. Deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados, según el procedimiento correspondiente y la decisión documentada.

**9.3.7** Los registros de inventario deben llevarse de tal manera que permitan la conciliación y rastreabilidad

por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas.

**9.3.8** Deben realizarse conciliaciones periódicas de los insumos. En caso de existir variaciones fuera de los límites establecidos, se deberán efectuar las investigaciones correspondientes y emitir un reporte.

**9.4.** Preparación y surtido de insumos y producto en sus diferentes etapas.

**9.4.1** Deben existir procedimientos que especifiquen:

**9.4.1.1** Que se surtan insumos y productos aprobados.

**9.4.1.2** Que el manejo se realice por personal autorizado.

**9.4.1.3** Que especifique que son medidos, pesados y/o contados con exactitud, esto debe quedar registrado. Estas operaciones deben ser supervisadas por una segunda persona y documentarse.

**9.4.1.4** Las medidas para prevenir la contaminación cruzada.

**9.4.1.5** El tipo de indumentaria y equipo de seguridad que debe llevar el personal en función de las características del material y del área.

**9.4.1.6** Que cada insumo de una orden surtida esté identificado con: nombre, cantidad, fecha de surtido, lote interno, así como nombre y lote del producto en que será utilizado.

**9.4.2** Los insumos y productos preparados para la producción y acondicionamiento deben mantenerse en un área destinada para ello, separados por lote de producto en el que serán usados.

**9.5.** Control de la producción.

**9.5.1** Generalidades

**9.5.1.1** Cada lote de producto se debe controlar desde el inicio del proceso mediante la orden de producción.

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

**9.5.1.3** La recepción de los insumos surtidos la debe realizar personal operativo autorizado quien después de revisarlos, firmará en la orden de producción.

**9.5.1.4** La orden de producción debe estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante la producción.

**9.5.1.5** El área de trabajo debe estar libre de producto, materiales, documentos e identificaciones de lotes procesados con anterioridad o ajenos al lote que se va a procesar.

**9.5.1.6** Antes de iniciar la producción, se debe autorizar el uso del área previa supervisión y registrar que los equipos y el área están limpios e identificados, de acuerdo con procedimientos.

**9.5.1.7** El encargado del proceso debe supervisar que el personal que intervenga en la producción use la indumentaria y los equipos de seguridad necesarios, de acuerdo con el procedimiento de producción.

**9.5.1.8** Las operaciones deben realizarse de acuerdo con el procedimiento de producción y registrarse en el mismo al momento de llevarse a cabo.

**9.5.1.9** Las tuberías por las que se transfieran componentes o productos, deben ser de un material inerte no contaminante. Así mismo, deben estar identificadas.

**9.5.1.10** El procedimiento de producción debe indicar las operaciones que requieren ser supervisadas.

**9.5.1.11** El procedimiento de producción debe establecer los parámetros y controles del proceso que sean requeridos para garantizar que el producto permanece dentro de la especificación previamente establecida.

**9.5.1.12** La ejecución de los controles de producto en proceso en las áreas de producción no deberán tener efectos negativos al proceso y a la calidad del producto.

**9.5.1.13** Los resultados de las pruebas y análisis realizados durante el proceso, deben registrarse o anexarse en el procedimiento de producción.

**9.5.1.14** El personal responsable de la producción y de la unidad de calidad, deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación o no conformidad al procedimiento de producción y definir las acciones que procedan según el caso.

**9.5.1.15** El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben

ser registrados y comparados contra sus límites, en caso de desviación o no conformidad se debe documentar y realizar la investigación correspondiente.

**9.5.1.16** Deben existir procedimientos que establezcan la separación e identificación de los productos durante todas las etapas del proceso.

**9.5.1.17** Deberán existir tiempos definidos para cada etapa crítica del proceso de producción y cuando el producto no se envase inmediatamente, se deben especificar sus condiciones y periodo máximo de almacenamiento. Todo esto soportado por estudios de validación donde aplique.

**9.5.1.18** Las áreas y equipos deben limpiarse y sanitizarse de acuerdo con los procedimientos específicos que aseguren la disminución de microorganismos y otros contaminantes a límites preestablecidos.

**9.5.1.19** Los procedimientos de limpieza deben establecerse en base a los estudios de validación.

**9.5.1.20** Se deben realizar evaluaciones periódicas para confirmar que los límites de contaminación microbiológica en áreas y superficies, se mantienen dentro de lo establecido.

**9.5.2** Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.

**9.5.2.1** Los equipos en que se generen polvos, deben estar provistos de sistemas de extracción eficientes y situados e instalados de forma que se evite contaminación cruzada, en cubículos físicamente separados, a menos que todos sean utilizados para fabricar el mismo lote de producto.

**9.5.2.2** La disposición de los polvos colectados y la limpieza de los colectores debe realizarse con base a procedimientos que contemplen las disposiciones aplicables.

**9.5.2.3** Debe contarse con un control que prevenga contaminación cruzada en las mangas y filtros de los equipos. Para productos en que este control no sea suficiente, se debe emplear un juego de mangas y filtros exclusivos por producto.

**9.5.2.4** Se debe contar con un registro del uso e inspección del estado que guardan los tamices, dosificadores, punzones y matrices. La herramienta, dosificadores, punzones y matrices deben ser almacenados en un área designada, y su manejo y control deben llevarse a cabo de acuerdo a procedimientos.

**9.5.3.** Control de la producción de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles.

**9.5.3.1** El área de producción debe contar con suficientes tanques y marmitas de preparación con tapa y cuando se requiera, enchaquetados y con sistemas de agitación.

**9.5.3.2** Los tanques, los recipientes, las tuberías y las bombas deben estar diseñadas, construidas, e instaladas de forma que puedan limpiarse y, en su caso, sanitizarse fácilmente, se debe realizar el enjuague final con agua purificada.

**9.5.4.** Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.

**9.5.4.1** La producción de formas farmacéuticas estériles debe realizarse en las áreas controladas, mencionadas en el Apéndice Normativo A, a las que el personal, el producto y los materiales ingresen o salgan cumpliendo con los requisitos establecidos en el procedimiento correspondiente.

**9.5.4.2** Las áreas deben estar clasificadas, de acuerdo al Apéndice Normativo A.

**9.5.4.3** Las operaciones críticas tales como preparación de materiales, procesos de esterilización, despirogenado o llenado, deben realizarse en áreas controladas y separadas físicamente.

**9.5.4.4** Los procesos de llenado aséptico de productos no esterilizados terminalmente, deben ser validados por la técnica de llenado aséptico simulado.

**9.5.4.5** El proceso de filtración aséptica de los productos estériles debe incluir la prueba de integridad antes y después del proceso, de acuerdo a procedimiento y documentarse.

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

**9.5.4.7** Todo el personal que ingresa a estas áreas debe encontrarse bajo un programa integral de capacitación y adiestramiento continuo, de acuerdo al procedimiento correspondiente, el cual debe incluir al menos conceptos básicos de microbiología, técnicas de vestido, reglas de higiene y otros temas específicos aplicables a productos estériles.

**9.5.4.8** La ropa utilizada en las áreas controladas clases A, B y C (Apéndice Normativo A) debe contar con

características específicas propias de acuerdo al procedimiento correspondiente, que debe indicar al menos, el tipo de material, generación mínima de partículas, características de confort, técnicas de lavado, preparación y esterilización.

**9.5.4.9** El sistema de aire debe controlarse de tal manera que cumpla con los parámetros de su diseño (velocidad, presión diferencial, partículas viables, partículas no viables, humedad relativa, temperatura, perfil de flujo de aire, cambios de aire), con base al procedimiento correspondiente.

**9.5.4.10** Se debe contar con indicadores y alarmas para detectar oportunamente fallas en el sistema de aire, para tomar las medidas necesarias, de acuerdo al procedimiento correspondiente.

**9.5.4.11** Los equipos, las áreas y los sistemas críticos utilizados deben contar con un programa de mantenimiento preventivo.

**9.5.4.12** Se debe establecer un programa de monitoreo ambiental de acuerdo a un procedimiento correspondiente.

**9.5.4.13** Debe existir procedimiento que establezca tiempos límites:

- entre la esterilización y la utilización de los materiales.
- entre la preparación y el llenado del producto.
- entre el llenado y la esterilización del producto (para productos de esterilización terminal).
- de almacenamiento del agua para producción de productos estériles.
- entre el inicio y término del proceso de llenado.
- de permanencia del personal que realiza el llenado aséptico.

**9.5.4.14** Las soluciones inyectables deben inspeccionarse al 100% para la detección de partículas u otros defectos de acuerdo al procedimiento correspondiente.

**9.5.4.15** Cuando la inspección de partículas se realiza de forma visual, el personal que la realiza debe someterse a controles periódicos de agudeza visual, de acuerdo al procedimiento correspondiente, el cual debe indicar el tiempo máximo que puede realizar esta operación en forma continua.

**9.5.4.16** Se debe realizar la prueba de hermeticidad a los productos estériles de acuerdo a la FEUM y documentarse.

**9.6** Control del acondicionamiento.

**9.6.1** Consideraciones.

**9.6.1.1** Todas las operaciones de acondicionamiento deben realizarse con los materiales especificados en el orden de acondicionamiento correspondiente y deben seguirse las instrucciones establecidas en un procedimiento de acondicionamiento específico. Estos documentos deben estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante el acondicionamiento.

**9.6.1.1.1** Tanto la orden como el procedimiento de acondicionamiento deben contar con un número de lote específico para cada lote acondicionado e indicar la fecha de caducidad del producto en particular.

**9.6.1.2** Las instalaciones donde se lleva a cabo el acondicionamiento deben reunir las condiciones necesarias para prevenir defectos en el producto, omisiones, confusiones, errores, contaminación y mezclas de los materiales de acondicionamiento o productos terminados.

**9.6.1.3** En cada línea o área sólo podrá acondicionarse un lote y presentación de producto a la vez. Antes de iniciar el acondicionamiento de un lote específico, se debe inspeccionar que el equipo y las áreas estén limpios y libres de productos, material de acondicionamiento, documentos, identificaciones y materiales que no pertenezcan al lote que se vaya a acondicionar; asimismo, las áreas y equipos deben contar con la identificación correcta y completa del lote a ser acondicionado. Debe autorizarse la línea o área previa inspección y dejando evidencia escrita de la misma.

**9.6.1.4** Al finalizar las operaciones de acondicionamiento se debe calcular el rendimiento del proceso y, asimismo, se debe realizar el balance de los materiales de acondicionamiento empleados. El rendimiento final y el balance de los materiales de acondicionamiento deben ser registrados y comparados contra sus límites y, en caso de variación de estos límites, se debe llevar a cabo una investigación y anexar el resultado de la misma, en el expediente de cada lote acondicionado.

**9.6.1.5** Durante todo el proceso de acondicionamiento, los materiales usados se mantendrán identificados bajo las condiciones necesarias para evitar mezclas, contaminación, confusiones y errores.

**9.6.1.6** En caso de que no se termine la operación de acondicionamiento debe existir un procedimiento que describa las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de la identidad.

**9.6.2** Control de rotulación/codificación.

**9.6.2.1** Se debe asegurar el correcto manejo de los materiales a rotular/codificar, de los materiales impresos y de los obsoletos y describirse en un procedimiento.

**9.6.2.2** Deben existir áreas específicas para la rotulación/codificación de los materiales de acondicionado, que permitan prevenir confusiones, errores y mezclas.

**9.6.2.3** El material rotulado/codificado debe mantenerse en áreas con acceso controlado y restringido.

**9.6.2.4** Cuando se utilicen materiales impresos sueltos, cuando se efectúe una sobreimpresión fuera de la línea de acondicionamiento o, en el caso de realizar operaciones de acondicionamiento manuales, deben instrumentarse los controles necesarios y suficientes para evitar confusiones, mezclas y errores.

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

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

**9.6.2.7** En caso de que no se termine la operación de rotulación/codificación deben existir procedimientos que describan las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de la identidad.

**9.6.3** La devolución de materiales de acondicionamiento e impresos remanentes debe evitarse, ya que ella representa un riesgo.

**9.6.3.1** En caso de que sea justificada la devolución de material remanente, debe hacerse en condiciones controladas, documentadas y aprobadas por la Unidad de Calidad.

**9.6.4** El material remanente que se encuentre rotulado/codificado deberá separarse de cualquier otro material y destruirse de acuerdo con un procedimiento. Dicha destrucción debe documentarse.

**9.6.4.1** Los registros de devolución y destrucción de material impreso formarán parte del expediente de cada lote acondicionado.

**9.6.5** Debe revisarse la orden y el procedimiento de acondicionamiento, así como los registros, resultados analíticos, etiquetas y demás documentación involucrada con el acondicionamiento de cada lote y presentación, comprobando que se han cumplido con las condiciones, controles, instrucciones y especificaciones de proceso establecidas.

**9.6.5.1** Toda la documentación involucrada con las operaciones de acondicionamiento debe ser turnada al área correspondiente para complementar el expediente del lote y conservada durante los plazos previamente definidos.

**9.6.6** El personal encargado de acondicionamiento y de la unidad de calidad, debe revisar, documentar y evaluar cualquier desviación o no conformidad al procedimiento de acondicionamiento y definir las acciones que procedan según el caso.

**9.7** Maquilas.

**9.7.1** El maquilador está obligado a cumplir con esta Norma Oficial Mexicana.

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

**9.7.3** Las responsabilidades y obligaciones entre el maquilador y el titular del registro deben estar claramente establecidas en un documento de acuerdo a la presente Norma.

**9.7.4** El titular del registro debe asegurar la transferencia de tecnología al maquilador y estar documentada.

**9.7.5** Las etapas a maquilar deben ser validadas en las instalaciones del maquilador de acuerdo a lo establecido en esta Norma Oficial Mexicana.

**9.7.6** La calidad del producto será responsabilidad del titular del registro.

**9.7.7** El titular del registro debe supervisar la fabricación de su producto y de auditar las operaciones del maquilador conforme a lo descrito en esta Norma Oficial Mexicana.

**9.7.8** El maquilador debe entregar el producto maquilado aprobado por el titular del registro, junto con la

documentación original de las etapas maquiladas. El maquilador debe conservar una copia de esta documentación por el tiempo especificado en esta Norma Oficial Mexicana.

**9.7.9** El titular del registro debe llevar a cabo los análisis necesarios que le permitan aprobar o rechazar el producto que involucró un proceso de maquila.

**9.8** Control del laboratorio analítico.

**9.8.1** Se debe contar con especificaciones escritas para la evaluación de insumos, producto a granel, producto en proceso y producto terminado.

**9.8.2** Se debe contar con procedimientos para el muestreo de insumos, producto a granel, producto en proceso y producto terminado.

**9.8.3** Se debe contar con métodos de análisis validados de acuerdo a esta Norma Oficial Mexicana.

**9.8.4** Se debe contar con métodos de prueba para el material de envase primario y acondicionamiento.

**9.8.5** Se debe contar con un programa de calibración de instrumentos de medición.

**9.8.6** Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con la correspondiente norma oficial mexicana vigente.

**9.8.7** Deben conservarse muestras de retención representativas de cada lote de producto terminado, así como de los fármacos involucrados en la producción. Estas muestras deben almacenarse bajo las condiciones indicadas en la etiqueta. El tiempo de retención debe ser de cuando menos 1 año después de la fecha de caducidad del medicamento.

**9.8.8** El manejo y conservación de muestras de retención por lote debe efectuarse de acuerdo a un procedimiento que considere la cantidad suficiente para realizar dos análisis completos excepto la prueba de esterilidad y pirógenos.

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

**9.8.10** Deben existir procedimientos que describan el manejo y almacenamiento de los reactivos, soluciones, cepas y medios de cultivo empleados en el laboratorio.

**9.8.11** Los reactivos deben prepararse de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes. En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

**9.8.11.1** La etiqueta de los reactivos debe indicar como mínimo: nombre, fecha de preparación, nombre de quien lo preparó, referencia de su registro, concentración, factor de valoración, caducidad, condiciones de almacenamiento, fecha de revaloración y fecha de recepción (cuando se compran preparados).

**9.8.12** Las sustancias de referencia primarias y secundarias deben fecharse, almacenarse, manejarse y utilizarse de manera que no se afecte su calidad. Se debe registrar el origen, lote, identificación, cualquier información relativa a su preparación y caracterización, la fecha en que se usa y su vida útil.

**9.8.13** Cada vez que se prepare un lote de medio de cultivo debe asegurarse que cumple con los requisitos de esterilidad y promoción de crecimiento de acuerdo con la FEUM y suplementos vigentes.

En caso de que en ésta no aparezca la información, podrá recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.

**9.8.13.1** Deben utilizarse controles negativos y positivos como testigos durante el uso de los medios de cultivo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**9.9.9** Los productos rechazados deben ser identificados y segregados hasta su disposición o destino final. Esta debe llevarse a cabo de acuerdo a un procedimiento.

**9.9.10** Debe emitirse una orden de reacondicionamiento, retrabajo, recuperación o reproceso específico para el lote en cuestión asociada a las instrucciones que deberán cumplirse para realizar estas actividades. En el caso de reprocesos se debe asignar un número de lote diferente al del lote original, lo cual debe ser autorizado por el responsable sanitario.

**9.9.11** La liberación de un lote reacondicionado, retrabajado, recuperado o reprocesado debe seguir los pasos descritos en el numeral 9.10 y contar con la autorización del responsable sanitario.

**9.10** Liberación de producto terminado.

**9.10.1** La responsabilidad de la liberación de producto terminado es de acuerdo a lo establecido en esta Norma Oficial Mexicana.

**9.10.2** Debe existir un procedimiento que describa el proceso de revisión del expediente de lote y liberación de producto terminado.

**9.10.2.1** Debe revisarse el procedimiento de producción, el de acondicionamiento, los registros, los resultados analíticos, las etiquetas y demás documentación inherente al proceso, comprobando que cumplan con la especificación de proceso establecida. Sólo la unidad de calidad puede aprobar o rechazar el producto.

**9.10.3** Además del expediente de lote deben tomarse en consideración como mínimo:

**9.10.3.1** El sistema de control de cambios para revisar que no haya cambios abiertos que impacten al lote que va a ser liberado.

**9.10.3.2** Los resultados del programa de monitoreo ambiental para revisar que no impactan al lote que va a ser liberado.

**9.10.3.3** Que se hayan tomado las muestras de retención correspondientes.

**9.10.3.4** Cualquier otro documento u oficio relacionado con la calidad del producto, incluyendo reportes de desviación o no conformidad (véase numeral 9.9.2).

**9.10.3.5** Que los documentos correspondientes cumplan con lo indicado en el numeral 7.1.2.

**9.11** Control de la distribución.

**9.11.1** Debe establecerse procedimiento para el control de la distribución de los productos, en el que se describa:

**9.11.1.1** La forma y condiciones de transporte.

**9.11.1.2** Instrucciones de almacenamiento a lo largo de toda la cadena de distribución.

**9.11.1.3** Que el cliente cuente con los requisitos sanitarios para la comercialización del producto.

**9.11.1.4** Que los productos se deben manejar en condiciones de temperatura y humedad relativa de acuerdo con lo establecido en la etiqueta.

**9.11.2** El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras entradas primeras salidas (PEPS) o primeras caducidades primeras salidas.

**9.11.3** Debe garantizarse la identificación e integridad de los productos.

**9.11.4** Debe mantenerse un registro de distribución de cada lote de producto para facilitar su retiro del mercado en caso necesario, de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.5.3.

## **10. Equipo de fabricación**

**10.1** Generalidades.

**10.1.1** El equipo usado para la producción, acondicionamiento, almacenamiento de un producto, así como en la Unidad de Calidad, debe estar diseñado y cumplir con las características de calidad necesarias y estar localizado de manera que permita su instalación, operación, limpieza, mantenimiento y calificación.

**10.1.1.1** Al diseñar e instalar un equipo deben tomarse en cuenta los aspectos de manejo, operación y limpieza del mismo. Los sistemas de control deben ser los requeridos para una correcta operación, estar en lugares accesibles y acordes con la clase de área en la cual será operado.

**10.1.1.2** Cuando se evalúen diferentes alternativas de equipos se debe considerar, si los criterios de aceptación son los requeridos para el proceso, la disponibilidad de controles de proceso y la disponibilidad de partes de repuesto y servicio.

**10.2** El equipo debe estar construido de tal forma que facilite su desmontaje, limpieza, montaje y mantenimiento.

**10.2.1** Los materiales que se consideren para el diseño y construcción de los equipos y sus accesorios que estén en contacto directo con disolventes, componentes de la fórmula, productos en proceso o producto terminado no deberán ser del tipo reactivo, aditivo, absorbente o adsorbente de tal manera que no se ponga en riesgo la calidad de producto. Los tanques y tolvas deben contar con cubiertas.

**10.2.2** Los equipos o recipientes sujetos a presión deben cumplir con la normatividad correspondiente y vigente.

**10.2.3** Cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, como lubricantes, refrigerantes u otros, no deben estar en contacto con los componentes de la fórmula, envases primarios del producto o del producto en sí. Estas sustancias deben ser adquiridas bajo una especificación y establecer su manejo.

**10.2.3.1** En el caso de sustancias que sí estén en contacto con el producto, deben ser al menos de grado alimenticio.

**10.2.4** Los engranajes y partes móviles deben estar protegidos para evitar la contaminación del producto en proceso y por seguridad del personal.

**10.3** Limpieza y mantenimiento.

**10.3.1** El equipo y los utensilios deben limpiarse y mantenerse de acuerdo con un procedimiento y programa establecidos, que deben contener como mínimo:

**10.3.1.1** Una descripción de los métodos de limpieza, equipos y materiales utilizados.

**10.3.1.2** El método de desmontaje y montaje del equipo.

**10.3.1.3** Nivel de limpieza requerido.

**10.3.1.4** Lista de revisión de los puntos críticos.

**10.3.1.5** Formato de reporte.

**10.3.2** El equipo debe permanecer limpio, protegido e identificado cuando no se esté utilizando.

**10.3.3** Se debe revisar la limpieza del equipo y su vigencia antes de ser utilizado.

**10.3.4** El equipo debe estar calificado para el proceso y producto que se va a fabricar.

**10.3.5** Se debe contar con procedimientos para la operación de equipos.

**10.3.6** Se debe contar como mínimo con procedimientos de mantenimiento de los equipos críticos.

**10.4** Todo equipo utilizado en la producción, acondicionamiento o manejo de los productos debe encontrarse localizado e instalado de tal manera que:

**10.4.1** No obstaculice los movimientos del personal y facilite el flujo de los materiales.

**10.4.2** Se asegure el orden durante los procesos y se controle el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso.

**10.4.3** Permita su limpieza y la del área donde se encuentra, y no interfiera con otras operaciones del proceso.

**10.4.4** Esté físicamente separado y, cuando sea necesario, aislado de cualquier otro equipo para evitar el congestionamiento de las áreas de producción, así como la posibilidad de contaminación cruzada.

**10.5** Equipo automático, mecánico y electrónico.

**10.5.1** El equipo o instrumento utilizado en el monitoreo y control de los parámetros críticos del proceso deben ser calibrados e inspeccionados, de acuerdo con un programa escrito diseñado para asegurar su funcionamiento. Las operaciones de calibración e inspección deben documentarse:

**10.5.1.1** Debe quedar establecida la frecuencia de calibración, método de calibración, límites aprobados para exactitud y precisión así como la identificación del equipo o instrumento, estos puntos deben estar descritos en un procedimiento.

**10.5.1.2** El control de las etiquetas de calibración debe establecerse en un procedimiento y éstas deben ser resguardadas.

**10.5.1.3** Los registros de calibración deben ser resguardados y controlados.

**10.5.1.4** En el caso de que la calibración de equipos o instrumentos se realice por un tercero, éste deberá cumplir con lo establecido en la normatividad correspondiente.

**10.5.2** Los sistemas computarizados instalados en los equipos para el control del proceso de fabricación deben estar validados.

**10.5.3** Con el fin de asegurar la exactitud de los datos manejados por estos sistemas, se debe implementar un sistema de protección de los mismos para evitar modificaciones a las fórmulas o registros efectuadas por personal no autorizado.

**10.5.4** Se debe mantener un respaldo en copias fieles, cintas o microfilms, de toda la información archivada en las computadoras o los sistemas relacionados, para asegurar que la información emitida por estos sistemas es exacta, completa y que no existen modificaciones inadvertidas.

**10.5.5** Filtros.

**10.5.5.1** Los filtros empleados en la producción o el envasado primario de productos deben ser de materiales que no liberen fibras u otros cuerpos extraños. No se permite el uso de filtros de asbesto.

**10.5.5.2** Si es necesario el uso de prefiltros que liberen fibras, posteriormente se debe filtrar la solución a través de un filtro que las retenga.

**10.5.5.3** Los filtros deben ser compatibles con el producto a filtrar.

**10.5.5.4** Los programas para el mantenimiento y uso de los filtros de fabricación deben estar documentados.

## **11. Desviaciones o no conformidades**

**11.1** Debe existir un sistema que asegure que todas las desviaciones o no conformidades a: especificaciones, procedimientos y métodos de análisis sean investigadas, evaluadas y documentadas. Los resultados analíticos fuera de especificaciones confirmados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.

**11.2** Debe integrarse un Comité Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas en la desviación o no conformidad que evalúe y determine la decisión final de la desviación o no conformidad.

**11.3** Debe existir un procedimiento que incluya al menos la documentación, investigación, evaluación y decisión final de la desviación o no conformidad.

**11.4** Debe establecerse un plan de seguimiento documentado para todas las acciones resultantes de una desviación o no conformidad y evaluar la efectividad de dichas acciones.

**11.5** La investigación debe extenderse a otros lotes del mismo producto y a otros productos que puedan estar asociados con la desviación o no conformidad. Debe emitirse un reporte escrito de la investigación incluyendo la conclusión y seguimiento.

**11.6** Los reportes de desviaciones o no conformidades deben ser aprobados por los responsables del área de fabricación y de la Unidad de Calidad antes de decidir el destino final del producto involucrado.

## **12. Devoluciones y quejas**

**12.1** No está permitido la recuperación, retrabajo o reproceso de productos devueltos.

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

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

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

**12.3** Debe existir un procedimiento para el manejo de quejas indicando:

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

**12.3.2** La necesidad de identificar la causa de la queja.

**12.3.3** Definición de las acciones correctivas y preventivas a realizar respecto al problema.

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

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

**12.3.6** Los registros de los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas deben contener lo especificado en el numeral 7.5.5.

### **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 y para productos que se sabe o se sospecha que están fuera de especificaciones.

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

**13.2.1** El responsable de la ejecución y coordinación del retiro.

**13.2.2** Las actividades de retiro de producto del mercado, que permita que sean iniciadas rápidamente a todos los niveles.

**13.2.3** Las instrucciones de almacenaje del producto retirado.

**13.2.4** Autoridades que deben de ser notificadas de acuerdo a la distribución del producto.

**13.2.5** La revisión de los registros de distribución de producto para venta, muestras médicas o para estudios clínicos que permitan un retiro efectivo del producto.

**13.2.6** La evaluación continua del proceso de retiro.

**13.2.7** El reporte final incluyendo una conciliación entre la cantidad distribuida y la cantidad recuperada, las acciones que deberán tomarse para evitar recurrencia y destrucción del producto.

**13.3** La efectividad del proceso de retiro del producto del mercado debe ser evaluada mediante simulacros.

### **14. Validación**

#### **14.1** Generalidades

Los fabricantes de medicamentos deben determinar las actividades de validación que son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares con un enfoque de análisis de riesgos.

**14.1.1** Los proveedores, las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computacionales que impacten en la calidad del producto, deben estar calificados y los métodos analíticos, de limpieza y de producción y acondicionamiento, deben validarse al inicio de la operación y terminados antes de la liberación de un producto.

**14.1.2** La transferencia tecnológica de la metodología analítica y de producción es un prerrequisito de la validación y debe estar debidamente documentada.

**14.2** Planeación para la validación.

**14.2.1** Las actividades de validación deben estar integradas en un PMV.

**14.2.2** El PMV debe contener los datos de por lo menos lo siguiente:

**14.2.2.1** Política de validación.

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

**14.2.2.3** Resumen de las instalaciones, sistemas, equipo y procesos a validar.

**14.2.2.4** Formato a usarse para protocolos y reportes.

**14.2.2.5** Planeación y programación.

**14.2.2.6** Control de cambios.

**14.2.2.7** Referencia a documentos existentes.

**14.2.3** El PMV debe contener:

**14.2.3.1** Métodos analíticos.

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

**14.2.3.3** Sistemas críticos.

**14.2.3.4** Calificación de equipo de producción y acondicionamiento.

**14.2.3.5** Procesos o métodos de limpieza.

**14.2.3.6** Procesos de producción (incluyendo otros procesos como por ejemplo la esterilización en el caso de productos estériles).

**14.2.3.7** Procesos de empaque primario y acondicionado.

**14.2.4** El PMV debe indicar:

**14.2.4.1** Vigencia.

**14.2.4.2** Alcance.

**14.2.4.3** Objetivos.

**14.2.4.4** Mantenimiento del estado validado.

**14.2.5** Cuando se requiera debido a la magnitud del proyecto, puede ser necesaria la creación de planes maestros de validación separados.

**14.3** Documentación.

**14.3.1** Debe establecerse un protocolo escrito que especifique cómo se llevará a cabo la validación. El protocolo debe especificar los pasos críticos, su programa de seguimiento de actividades y los criterios de aceptación. Antes de su ejecución, el protocolo debe ser revisado por el responsable del proceso o sistema y aprobado finalmente por el responsable de la Unidad de Calidad.

**14.3.2** Debe prepararse un reporte que haga referencia cruzada al protocolo de validación, que reúna los resultados obtenidos, comentando acerca de cualquier desviación o no conformidad observada y mencionando las conclusiones necesarias, incluyendo los cambios necesarios recomendados para corregir las deficiencias. Los reportes de validación deben ser al menos aprobados por el responsable del proceso o sistema y por el responsable de la Unidad de Calidad.

**14.3.3** Cualquier cambio a los protocolos debe documentarse con la justificación apropiada. Los cambios deben ser revisados por el responsable del proceso o sistema y aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad.

**14.4** Calificación.

**14.4.1** La primera etapa del proceso de validación de las nuevas instalaciones, sistemas o equipo debe ser la calificación del diseño (CD).

**14.4.2** El cumplimiento del diseño con lo descrito en esta Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.

**14.4.3** La calificación de la instalación (CI) debe realizarse en instalaciones, sistemas y equipos nuevos o modificados.

**14.4.4** La CI debe incluir, pero no se limita, a lo siguiente:

**14.4.4.1** Construcción o modificación de áreas.

**14.4.4.2** Instalación del equipo, tubería, servicios e instrumentación revisados contra los planos y especificaciones vigentes de ingeniería.

**14.4.4.3** Recopilación y cotejo de las instrucciones de operación, trabajo y de los requerimientos de mantenimiento del proveedor.

**14.4.4.4** Requerimientos de calibración.

**14.4.4.5** Confirmar que los materiales de construcción cumplen con las especificaciones de diseño.

**14.4.5** La calificación operacional (CO) debe seguir a la calificación de la instalación.

**14.4.6** La CO debe incluir, pero no se limita, a lo siguiente:

**14.4.6.1** Pruebas que han sido desarrolladas a partir del conocimiento de los procesos, sistemas y equipos para demostrar que se cumple con las especificaciones de diseño.

**14.4.6.2** Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del "peor caso".

**14.4.7** La terminación de una calificación operacional satisfactoria debe permitir la ratificación o modificación de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación y calificación del personal y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una "liberación" formal de las instalaciones, sistemas y equipo.

**14.4.8** La calificación de la ejecución o desempeño (CE) debe seguir a la terminación satisfactoria de la calificación de la instalación y la calificación operacional. Cuando se justifique podrá realizarse simultáneamente con la CO.

**14.4.9** La CE debe incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo, sistema e instalación se desempeñan de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos.

**14.4.10** La CE debe incluir, pero no se limita, a lo siguiente:

**14.4.10.1** Pruebas, materiales usados en la producción y acondicionado, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso, las instalaciones, sistemas o equipos.

**14.4.10.2** Pruebas que incluyan una condición o conjunto de condiciones que abarquen límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del "peor caso".

**14.4.11** Para la calificación de las instalaciones, equipos y servicios en uso debe existir evidencia documentada de que se cumplen los parámetros y límites de operación de las variables críticas del equipo operativo. Adicionalmente, deben documentarse los procedimientos de calibración, limpieza, mantenimiento preventivo, de operación y los procedimientos y registros de capacitación del personal.

**14.5** Validación de métodos analíticos.

**14.5.1** Los métodos analíticos que no sean farmacopeicos deben ser validados de acuerdo a un protocolo aprobado y que sean utilizados para:

**14.5.1.1** Evaluación de fármacos y aditivos.

**14.5.1.2** Evaluación de producto a granel, en proceso y terminado.

**14.5.1.3** Validaciones.

**14.5.1.4** Estudios de estabilidad.

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

**14.5.3** Cualquier cambio en un método analítico validado debe ser sometido al proceso de control de cambios.

**14.6** Validación de sistemas computacionales.

**14.6.1** Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionados con:

**14.6.1.1** Transferencias de insumos y producto.

**14.6.1.2** Disposición de insumos y producto.

**14.6.1.3** Control de procesos y análisis.

**14.6.1.4** Control de sistemas críticos.

**14.6.2** Cuando un sistema o aplicación computarizada genere registros electrónicos y/o emplee firmas electrónicas, los requerimientos descritos en el numeral 14.6.4 deben ser considerados en la validación.

**14.6.3** No aplica a los registros en papel que son o han sido transmitidos por medios electrónicos, siempre y cuando no sirvan para tomar decisiones o se usen para realizar actividades reguladas basadas en estos documentos.

**14.6.4** Registros y firmas electrónicas.

**14.6.4.1** Son considerados registros electrónicos:

**14.6.4.1.1** Los documentos y registros requeridos en el contenido de esta y otras normas aplicables que son creados, modificados, mantenidos, archivados, recuperados y/o transmitidos a través de sistemas electrónicos.

**14.6.4.2** Cuando se utilicen sistemas electrónicos para la creación, modificación, mantenimiento, archivo, recuperación y/o transmisión de registros electrónicos deberán establecerse procedimientos y controles diseñados para asegurar la autenticidad, integridad y cuando aplique confidencialidad de los registros electrónicos, y para asegurar que las firmas electrónicas no puedan ser declaradas como no genuinas. Los procedimientos y controles deben incluir lo siguiente:

**14.6.4.2.1** La validación de los sistemas para asegurar la exactitud, confiabilidad, funcionalidad, consistencia y la habilidad para distinguir entre registros inválidos o alterados.

**14.6.4.2.2** La habilidad de los sistemas o aplicaciones computacionales para generar copias de los registros exactas y completas, legibles tanto en su versión manual como electrónica, que permitan su inspección, revisión y copia.

**14.6.4.2.3** La protección de los registros, que permita su recuperación en forma rápida y exacta durante todo el periodo de conservación de éstos.

**14.6.4.2.4** El permitir el acceso al sistema únicamente a personas autorizadas.

**14.6.4.2.5** El uso de procesos de auditoría de rastreo seguros, generados por computadora, para registrar en forma independiente el acceso al sistema de los empleados, así como las acciones que creen, modifiquen o borren registros electrónicos.

**14.6.4.2.6** Cotejos operacionales del sistema para obligar que los pasos y eventos ocurran en la secuencia establecida.

**14.6.4.2.7** Los cotejos para asegurar que solamente personas autorizadas puedan utilizar el sistema, firmar electrónicamente un registro, acceder la operación del dispositivo de entrada y salida del sistema computarizado, modificar un registro o realizar la operación manual.

**14.6.4.2.8** La determinación de que las personas que desarrollan, mantienen o utilizan sistemas de firmas/registros electrónicos tienen la capacidad, adiestramiento y experiencia para llevar a cabo sus tareas asignadas.

**14.6.4.3** Para el caso de firmas electrónicas:

**14.6.4.3.1** Deben contener la información asociada con la firma que claramente indiquen el nombre en letra de molde de la persona que firma, la fecha y hora de cuando fue ejecutada la firma y el propósito asociado con la misma.

**14.6.4.3.2** Estas deben ser únicas para cada persona y cuando se dé el caso de un cambio, ésta no debe repetirse o reasignarse a otra persona.

**14.6.4.3.3** Cuando el uso de firmas electrónicas sea adoptado, se debe establecer la fecha a partir de la cual las firmas electrónicas son vigentes y equivalentes a las firmas en manuscrito, para lo cual es necesaria una certificación en una forma u hoja de papel y firmada con una firma en manuscrito.

**14.6.4.3.4** Las firmas electrónicas que no estén basadas en biométricas deberán:

**14.6.4.3.4.1** Emplear al menos dos elementos distintos tales como un código de identificación y una contraseña.

**14.6.4.3.4.2** El ingreso de una persona a un sistema de acceso controlado deberá realizarse con todos los elementos de la firma electrónica indicados en el numeral anterior; los accesos subsecuentes durante la misma sesión podrá realizarlos con uno de los elementos.

**14.6.4.3.5** Las personas que utilizan firmas electrónicas basadas en el uso de códigos de identificación en combinación con contraseñas, emplearán controles para asegurar su seguridad e integridad que incluyan:

**14.6.4.3.5.1** El mantenimiento de cada combinación de código de identificación y contraseña de manera tal que ninguna otra persona tenga la misma combinación.

**14.6.4.3.5.2** El aseguramiento de que la emisión de los códigos de identificación y contraseñas sea revisada, renovada o revisada periódicamente.

**14.6.4.3.5.3** Contar con procedimientos aprobados para el caso de contingencias tales como fichas, tarjetas y otros dispositivos perdidos, hurtados o desaparecidos que lleven o generen información de códigos de identificación o contraseñas para emitir reemplazos temporales o permanentes utilizando controles adecuados y rigurosos.

**14.6.4.3.5.4** Mecanismos de protección de las transacciones para evitar el uso no autorizado de contraseñas y/o códigos de identificación, y para detectar e informar de manera inmediata y urgente a la Unidad del sistema de seguridad y, cuando sea apropiado, a la gerencia del establecimiento de cualquier intento de su uso no autorizado.

**14.6.4.3.5.5** Pruebas iniciales y periódicas a los dispositivos tales como fichas o tarjetas que llevan o generan información de códigos de identificación o contraseñas para asegurar que funcionan apropiadamente y que no han sido alteradas.

**14.6.4.3.5.6** Las firmas electrónicas y las firmas en manuscrito ejecutadas en registros electrónicos, serán vinculadas de tal manera que se asegure que éstas no puedan ser eliminadas, copiadas o de otro modo transferidas para falsificar un registro electrónico por medios ordinarios.

**14.7** Validación de sistemas críticos.

**14.7.1** Deben validarse:

**14.7.1.1** Agua.

**14.7.1.2** Aire (comprimido y ambiental).

**14.7.1.3** Vapor limpio.

**14.8** Validación de la limpieza.

**14.8.1** La validación de la limpieza debe realizarse con el fin de confirmar la efectividad de un procedimiento o método de limpieza.

**14.8.2** La validación debe reflejar los patrones actuales de uso del equipo. Si varios productos son procesados en el mismo, y éste es limpiado usando el mismo proceso, puede usarse un producto representativo para la validación o el criterio del "peor caso". Esta selección puede estar basada en la solubilidad y dificultad de limpieza y los cálculos de los límites residuales en base a una combinación de la concentración, toxicidad y estabilidad. Los límites establecidos o criterios de aceptación deben ser alcanzables y poder ser inspeccionados.

**14.8.3** Deben utilizarse métodos analíticos validados cuyo límite de detección y cuantificación sea lo suficientemente sensible para detectar y cuantificar el nivel aceptable establecido del residuo o contaminante.

**14.8.4** Los procesos de limpieza de los equipos que están en contacto con el producto requieren ser validados. Así como los procesos de limpieza de las áreas en donde el producto esté expuesto.

**14.8.5** El método de limpieza debe incluir los intervalos entre el uso y la limpieza así como limpieza y reuso.

**14.8.6** Deben realizarse tres corridas consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios para demostrar que el método está validado.

**14.9** Validación de procesos.

**14.9.1** La validación del proceso debe completarse antes de la distribución y venta del producto. Los estudios de validación de procesos determinan las pruebas de control de producto y cuáles de éstas forman parte de la especificación del producto terminado.

**14.9.2** En circunstancias excepcionales, puede ser necesario realizar la validación concurrente. La justificación para este enfoque debe quedar documentada. Los lotes fabricados bajo este enfoque, podrán ser liberados individualmente si cumplen sus especificaciones.

**14.9.3** Se requiere un mínimo de 3 corridas o lotes consecutivos con resultados satisfactorios para considerar validado el proceso.

**14.9.4** Los parámetros críticos deben ser controlados y monitoreados durante los estudios de validación.

**14.9.5** El personal que participe en las actividades de validación debe estar capacitado y calificado.

**14.10** Mantenimiento del estado validado.

**14.10.1** Para mantener el estado validado, se hará la evaluación del cumplimiento de los siguientes sistemas y programas:

**14.10.1.1** Sistema de control de cambios.

**14.10.1.2** Sistema de calibración.

**14.10.1.3** Programa de mantenimiento.

**14.10.1.4** Sistema de calificación de personal.

**14.10.1.5** Sistema de auditorías técnicas.

**14.10.1.6** Sistema de desviaciones o no conformidades.

**14.10.1.7** Sistema de evaluación de proveedores.

**14.10.1.8** Sistema de reporte anual de producto.

**14.10.2** Cuando haya cambios que impacten a la calidad del producto, debe llevarse a cabo una nueva calificación o validación.

**14.10.3** Cuando se detecten tendencias de resultados de cualquiera de los sistemas antes mencionados que puedan afectar la calidad del producto, se deberá evaluar y determinar la necesidad de una nueva calificación o validación.

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

## **15. Control de cambios**

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

**15.2** Debe integrarse un Comité Técnico por representantes de las áreas involucradas por cada cambio que evalúe y apruebe el cambio propuesto.

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

**15.4** Los cambios deben ser aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad, asegurando su seguimiento y cierre.

## **16. Auditorías técnicas**

**16.1.** Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas y externas.

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

**16.1.2** Las auditorías externas aplican a proveedores, prestadores de servicios y maquiladores que impacten al proceso de fabricación y la calidad del producto.

**16.2** Debe existir un procedimiento que describa el sistema de auditorías técnicas, conteniendo:

**16.2.1** La emisión de un programa.

**16.2.2** Selección, adiestramiento y calificación de auditores.

**16.2.3** Evidencia documentada de las auditorías.

**16.2.4** Seguimiento y efectividad de las acciones correctivas tomadas.

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

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

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

### **18. Concordancia con normas internacionales y mexicanas**

Esta Norma Oficial Mexicana es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

**18.1** ISO 9000:2000 Quality management systems-Fundamentals and vocabulary.

**18.2** ISO 9001:2000 Quality management systems-Requirements.

**18.3** ISO 9004:2000 Quality management systems-Guidelines for performance improvements.

**18.4** ISO 19011:2002 Guidelines for quality and for environmental management systems auditing.

**18.5** ISO 14644: Cleanrooms and controlled environments, Partes 1 y 2. 2003.

**18.6** ISO/TC 209 & FS 209 APENDIX 1.

**18.7** WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirty-seventh Report, WHO Technical Report Series 908, Geneva, 2003.

### **19. Bibliografía**

**19.1** MEXICO. SECRETARIA DE SALUD. Ley General de Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 7 de febrero de 1984 y sus reformas y adiciones hasta el 14 de febrero de 2006.

**19.2** MEXICO. SECRETARIA DEL MEDIO AMBIENTE Y RECURSOS NATURALES. Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente.- México: Diario Oficial de la Federación, 28 de enero de 1988 y sus reformas hasta el 23 de febrero de 2005.

**19.3** MEXICO. SECRETARIA DE ECONOMIA. Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: Diario Oficial de la Federación, 1 de julio de 1992 y su reforma y adiciones hasta el 19 de mayo de 1997.

**19.4** MEXICO. SECRETARIA DE SALUD. Reglamento de Insumos para la Salud.- México: Diario Oficial de la Federación, 4 de febrero de 1988 y su reforma del 19 de septiembre de 2003.

**19.5** MEXICO. SECRETARIA DE ECONOMIA. Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: Diario Oficial de la Federación, 14 de enero de 1999.

**19.6** MEXICO. SECRETARIA DE SALUD. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 8a. Ed. México: Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2004.

**19.7** Instituto Mexicano de Normalización y Certificación, A.C. Sistemas de gestión de la calidad-Fundamentos y vocabulario. NMX-CC-9000-IMNC-2000. México: IMNC, 2001.

**19.8** Instituto Mexicano de Normalización y Certificación, A.C. Sistemas de gestión de la calidad-Requisitos. NMX-CC-9001-IMNC-2000. México: IMNC, 2001.

**19.9** AMERICAN NATIONAL STANDARDS INSTITUTE. Generic guidelines for auditing of quality systems ANSI/ASQC Q1-1986. Milwaukee: ASQC Quality Press, 1986.

**19.10** U.S. Foods and Drug Administration. "Title 21, parts 11, 58, 210, 211 and 820" Code of Federal Regulations, Washington: Government Printing Office, 2001.

**19.11** U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry Guidance for industry: Sterile drug products produced by aseptic processing-Current Good Manufacturing Practice. Washington: CFR, September 2004.

**19.12** European Commission- Enterprise and Industry. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume IV. Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice. Part II: Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials. Brussels, October 2005.

**19.13** European Commission- Enterprise and Industry. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume IV. Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice. Annex 1 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Brussels, May 2003.

**19.14** European Commission- Enterprise and Industry. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume IV. Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice. Final Version of the Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice: Qualification and validation. Brussels, July 2001.

**19.15** Miner, D.J., Wright, G.E., Agaloco, J, et al, "Points to Consider for Aseptic Processing", PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Vol. 57, No. 2, supplement, 2003

**19.16** Evaluación y validación de sistemas críticos en áreas asépticas. México, Asociación Farmacéutica Politécnica, A.C. 1992.

**20. Observancia**

La vigilancia del cumplimiento de la presente Norma Oficial Mexicana corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias.

**21. Vigencia**

La presente Norma entrará en vigor con carácter obligatorio a los 180 días naturales contados a partir de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

México, D.F., a 18 de septiembre de 2008.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Miguel Angel Toscano Velasco**.- Rúbrica.

## 22. Apéndice Normativo A. Areas de fabricación farmacéutica

| Clase | Ejemplos de procesos  | Partículas no viables/m3                      |                           | Frecuencia de monitoreo | Partículas viables                 |                                      | Velocidad y cambios de aire  | Retención de partículas >0,5 µm       | Presión diferencial, flujo de aire, temperatura y humedad  | Vestimenta   |
|-------|---|---|---------------------------|-------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|--|---------------------------------------|--|--|
|       |   | Condiciones Estáticas/ Dinámicas <sup>1</sup> |                           |                         | (UFC)                              | Frecuencia de monitoreo <sup>5</sup> |  |                                       |  |  |
|       |   | (0,5 µm)                                      | > 5 µm                    |                         |                                    |                                      |  |                                       |  |  |
| A     | Preparación y llenados asépticos<br>Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal <sup>3</sup><br>Pruebas de esterilidad<br>Muestreo, pesado y surtido de componentes estériles<br>Llenado de productos biológicos | ≤ 3<br>520 /<br>≤ 3<br>520                    | 29                        | Por turno de producción | ≤ 1/m3 y ≤ 1/placa# y ≤ 1/huella## | Diaria/ Turno de producción          | Flujo vertical laminar 0,3 m/s*<br>Flujo horizontal laminar 0,45 m/s + 20% | Filtros terminales 99,997% eficiencia | ≥15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada<br>18°C a 25°C<br>30 a 65% HR | Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubrebocas, cubrezapatos, guantes y goggles. |
| B     | Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal<br>Corredores asépticos<br>Esclusas a cuartos de llenado<br>Cuartos vestidores para áreas clase A   | ≤ 3<br>5200 /<br>≤ 3<br>520<br>000            | 0/2<br>930                | c/ 6 MESES              | ≤10/m3 y ≤5/placa# ≤5/huella##     | Diaria/Turno                         | n.a./<br>≥20/h   | Filtros terminales 99,997% eficiencia | ≥15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada<br>18°C a 25°C<br>30 a 65% HR | Igual que en áreas A.  |
| C     | Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de cierre-contenedor <sup>4</sup><br>Entorno de clase A para productos que llevan esterilización terminal             | ≤ 352<br>000/<br>≤ 3<br>520<br>000            | ≤2<br>930/≤<br>29300<br>] | c/ 6 MESES              | ≤100/m3 y ≤50/placa#               | Semanalmente                         | n.a./<br>≥20/h   | Filtros terminales 99,997% eficiencia | ≥ 10 Pa<br>18°C a 25°C<br>30 a 65% HR  | Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto.                              |

|   |   |  |             |               |  |              |  |                |  |  |
|---|---|--|-------------|---------------|--|--------------|--|----------------|--|--|
| D | Almacenamiento de accesorios después del lavado<br>pasillos a clase C<br>Cuartos de acceso a las áreas de aisladores<br>Cuartos incubadores   | $\leq 3$<br>520<br>000/2   | 20<br>000/2 | c/ 6<br>MESES | $\leq 200/m^3$<br>o<br>$\leq 100/placa$<br># | Mensualmente | n.a. /<br>$\geq 10/h$  | 95%            | $\geq 5$   | Uniforme de planta limpio, cabello y barba/ bigote cubierto.                       |
| E | Preparación de formas farmacéuticas No estériles.<br>Envasado primario de formas orales<br>Muestreo, pesado y surtido de componentes no estériles<br>Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) no estériles | Deben ser definidos por cada establecimiento con base en los resultados de su programa de monitoreo ambiental <sup>2</sup> |             |               | $\leq 200/m^3$<br>o<br>$\leq 100/placa$<br># | Mensualmente | n.a. /<br>$\geq 10/h$  | 95% eficiencia | Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes, con T y HR controladas de acuerdo a las características específicas del proceso y producto, las cuales no deben de exceder de 25 C y 65% de HR | Uniforme de planta limpio, cabello y barba/ bigote cubierto, cubrebocas y guantes. |
| F | Empaque secundario<br>Áreas técnicas dentro de Producción   | n.a.   |             |               | n.a.   | n.a.         | n.a. /<br>$\geq 10/h$  | 85% eficiencia | Presión negativa donde se generan partículas con respecto a los cuartos adyacentes   | Uniforme de planta limpio, cabello cubierto.                                       |
| G | Almacén de Laboratorio de control de calidad  | n.a.   |             |               | n.a.   | n.a.         | n.a. /<br>$\geq 6/h$<br>sólo para los laboratorios de control de calidad | n.a.           | Presión negativa respecto a las áreas de producción y empaque primario y Presión positiva respecto al medio ambiente externo   | Ropa de seguridad.   |

**NOTAS:**

El conteo de partículas puede ser realizado durante la operación, sin embargo, es recomendable realizarlo en condiciones estáticas de acuerdo a la clasificación establecida en ISO 14644. ISO 14644-1.

El requisito y límite dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.

Podrá ser realizado al menos en clase C siempre y cuando se soporten con estudios de validación.

Podrá ser realizado al menos en clase D siempre y cuando se soporten con estudios de validación.

Esta frecuencia aplica para condiciones de producción en las áreas. De lo contrario referirse al numeral 9.5.4.12.

Mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera.

Placa de sedimentación, con exposición no mayor de 30 minutos por placa por el tiempo que dure la operación.

Huella de 5 dedos a placa de contacto.

No aplica.

