Fuente : Diario Oficial de la Federación **Fecha de publicación:** 06 de Octubre del 2005

PROY-NOM-059-SSA1-2004,

PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA 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).

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

ERNESTO ENRIQUEZ RUBIO, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4o. de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 13 Apartado A fracción I, 17 bis, 194, 194 Bis, 195, 197, 201, 210, 212, 213, 214, 257, 258, 259, 260, 261 y demás aplicables de la Ley General de Salud; 3o. fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones I, V, XI y XII, 41, 43, 47 y 52 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 28 y 33 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 9o., 10, 11, 15, 100, 102, 109, 111 y demás aplicables del Reglamento de Insumos para la Salud; 2o., literal C fracción X del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y 3o. fracción II y 10 fracción IV del Reglamento de la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios, me permito ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-059-SSA1-2004, Buenas Prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

El presente Proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los siguientes 60 días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, sito en Monterrey número 33, planta baja, colonia Roma, código postal 06700, México, D.F., correo electrónico rfs@salud.gob.mx.

Durante el plazo mencionado, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del proyecto estarán a disposición del público para su consulta en el domicilio del Comité.

PROYECTO DE NORMA OFICIAL MEXICANA PROY-NOM-059-SSA1-2004, 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 de un establecimiento

6. Personal

7. Documentación

8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica

9. Control de la fabricación

10. Equipo de fabricación

11. Manejo de producto fuera de especificaciones (no conforme)

12. Devoluciones y quejas

13. Retiro de producto del mercado

14. Validación

15. Control de cambios

16. Desviaciones

17. Auditorías técnicas

18. Destrucción y destino final de residuos

19. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

20. Bibliografía

21. Observancia

22. Apéndice A. Zonas de fabricación farmacéutica

PREFACIO

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

SECRETARIA DE SALUD.

COMISION FEDERAL PARA LA PROTECCION CONTRA RIESGOS SANITARIOS.
Dirección General de Medicamentos y Tecnologías para la Salud.
Laboratorio Nacional de Salud Pública.

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

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIO SOCIAL 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 DE LA TRANSFORMACION.
Consejo Coordinador de la Industria Médica.

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.

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 el presente Proyecto de Norma Oficial Mexicana.

1. Objetivo y campo de aplicación

1.1 Objetivo.

Este Proyecto de Norma Oficial Mexicana establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país, con el objeto de proporcionar medicamentos de calidad al consumidor.

1.2 Campo de aplicación.

Este Proyecto de Norma Oficial Mexicana es de observancia obligatoria en el territorio nacional, para todos los establecimientos dedicados al proceso de los medicamentos y/o productos biológicos comercializados en el país.

2. Referencias

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

2.1 NOM-072-SSA1-1993, Etiquetado de medicamentos.

2.2 NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos.

2.3 NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

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.

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

2.6 NOM-020-STPS-2002, Recipientes sujetos a presión y calderas-Funcionamiento-Condiciones de seguridad.

2.7 NOM-026-STPS-1998, Colores y señales de seguridad e higiene e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tuberías.

2.8 NOM-002-ECOL-1996, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a los sistemas de alcantarillado.

2.9 NOM-052-ECOL-1993, Que establece las características de los residuos peligrosos, el listado de los mismos y los límites que hacen a un residuo peligroso por su toxicidad al ambiente.

2.10 NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

3. Definiciones

Para efectos de este Proyecto de 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 Acondicionamiento, a las operaciones por las que un producto en su envase primario tiene que pasar para transformarse en producto terminado.

3.3 Agua residual de la industria farmacéutica, al agua descargada resultante de las actividades relacionadas con la fabricación de medicamentos.

3.4 Almacenamiento, a la conservación de materias primas, materiales de envase primario, material de acondicionamiento, productos intermedios y fármacos en áreas con condiciones controladas de orden y limpieza.

3.5 Análisis de riesgo, al método para evaluar y caracterizar los parámetros críticos de la funcionalidad de un equipo o proceso.

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

3.7 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.

3.8 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.

3.9 Biocarga, a la concentración de UFC presentes en un elemento determinado.

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

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

3.12 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.

3.13 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.

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

3.15 Calificación de la ejecución o desempeño, a la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, conectados juntos, pueden rendir efectiva y reproduciblemente, basados en el método del proceso y la especificación del producto aprobados.

3.16 Calificación de la instalación, a la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, instalados o modificados, cumplen con el diseño aprobado y con las recomendaciones del fabricante.

3.17 Calificación del diseño, a la verificación documentada de que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipo es conveniente para el propósito proyectado.

3.18 Calificación operacional, a la verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipo, instalados o modificados, rinden como se esperaba durante los rangos de operación anticipados.

3.19 Componente, a cualquier ingrediente utilizado en la fabricación de un medicamento, incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final.

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

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

3.22 Condiciones estáticas, a aquellas en donde la instalación se encuentra operando con el equipo de producción completo pero sin personal presente.

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

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

3.25 Control de Cambios, a la evaluación y documentación de los cambios que impactan la calidad y desempeño de la formulación.

3.26 Criterio de aceptación, a la especificación del producto y el criterio de aceptar o rechazar con base en niveles de calidad de aceptación o rechazo, asociado a un plan de muestreo. Elementos necesarios que forman parte de la liberación o rechazo de un lote o de unidades fabricadas.

3.27 Desviación, al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

3.28 Dictamen, a la actividad de comparar las características de un producto respecto a las especificaciones de calidad previamente establecidas con la finalidad de tomar una decisión sobre la aprobación o rechazo de un lote.

3.29 Documento maestro, al documento autorizado que contiene la información para controlar las operaciones, proceso y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

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

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

3.32 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.

3.33 Expediente legal, al conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado y cumple con las normas vigentes de la Secretaría de Salud.

3.34 Expediente de lote, Conjunto de documentos que demuestran que un lote de producto fue fabricado y controlado de acuerdo al Documento Maestro.

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

3.36 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.

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

3.38 Identidad, a la presencia del ingrediente activo correcto en un producto medicamentoso.

3.39 Inactivación, a la acción de transformar la actividad química/biológica de los residuos medicamentosos inutilizándolos para su uso farmacéutico.

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

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

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

3.43 Limpieza, a la eliminación de partículas no viables.

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

3.45 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.

3.46 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.

3.47 Materia prima, a la sustancia de cualquier origen que se use para la fabricación de medicamentos o fármacos.

3.48 Material de acondicionamiento, a los elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y que no están en contacto directo con él.

3.49 Material impreso (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.

3.50 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.

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

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

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

3.54 Orden de producción, a la copia de la fórmula maestra de producción a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para la producción de un lote de medicamento.

3.55 Orden de acondicionamiento, a la copia de la fórmula maestra de acondicionamiento a la cual se le asigna un número de lote y se utiliza como guía y registro de las operaciones para el acondicionamiento de un lote de medicamento.

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

3.57 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 producto o en el proceso cuando se compara con condiciones ideales. Tales condiciones no inducen necesariamente a fallas en el producto o proceso.

3.58 Plan Maestro de Validación, al documento que especifica la información para la validación de 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.

3.59 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.

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

3.61 Procedimiento de acondicionamiento, al documento que contiene las instrucciones detalladas para transformar un producto en su envase primario en producto terminado.

3.62 Procedimiento de producción, al documento que contiene las instrucciones detalladas para transformar la materia prima en producto hasta su envase primario.

3.63 Producción, a las operaciones involucradas en el procesamiento de materias primas para transformarlas en producto hasta su empaque primario.

3.64 Producto a granel, al producto sometido a etapas del proceso de fabricación y que será sometido a etapas posteriores antes de convertirse en producto terminado.

3.65 Producto devuelto, a cualquier producto distribuido que regresa a la planta de fabricación.

3.66 Producto terminado, al medicamento en su presentación final.

3.67 Programa de monitoreo ambiental, a la vigilancia del nivel de partículas viables y no viables en el ambiente en general.

3.68 Pureza, al grado en el cual las materias primas, los productos intermedios y a granel, están exentos de materiales extraños.

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

3.70 Reacondicionado, al cambio de empaque de cualquier medicamento.

3.71 Recuperación, a someter parte de un lote a una misma etapa del proceso de empaque primario o secundario debido a fallas en las especificaciones predeterminadas.

3.72 Rendimiento final, a la cantidad de producto terminado obtenido al final del proceso de fabricación.

3.73 Rendimiento teórico, a la cantidad de producto que será obtenida a través de un proceso.

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

3.75 Retención temporal (Cuarentena), a los productos, materias primas o materiales de envase primario y de acondicionamiento se retienen temporalmente, con el fin de verificar si se encuentran dentro de las especificaciones de calidad establecidas y la regulación correspondiente.

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

3.77 Revalidación, a la repetición de la validación del proceso para proveer un aseguramiento de que cambios en el proceso/equipo introducidos de acuerdo con los procedimientos de control de cambios no afecten adversamente las características del proceso y la calidad del producto.

3.78 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.

3.79 Sanitización, a la eliminación de partículas viables por medio de agentes especiales posterior a la actividad de limpieza.

3.80 Sistemas críticos, a aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos.

3.81 Surtido, a la entrega de materias primas, producto intermedio, producto a granel y materiales.

3.82 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.

3.83 Validación de limpieza, a la evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza aprobado para las áreas y equipos usados en la fabricación de medicamentos reduce a un nivel aceptable los residuos (agente de limpieza y producto procesado).

3.84 Validación del proceso, a la evidencia documentada de que el proceso, operado dentro de parámetros establecidos, puede rendir efectiva y reproduciblemente para producir un producto médico que satisfaga sus especificaciones determinadas y atributos de calidad.

4. Símbolos y abreviaturas

Cuando en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana se haga referencia a las siguientes abreviaturas, se entenderá:

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación
UFC	Unidades Formadoras de Colonia

5. Organización de un establecimiento

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 el responsable de fabricación y el del área de calidad de la más alta jerarquía no reporten el uno al otro.

5.3 El responsable sanitario debe ocupar el mayor nivel jerárquico del área técnica y debe ser el responsable del mayor nivel jerárquico de la unidad de 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 suficiente de supervisores de área para cubrir y supervisar las funciones operativas dentro del horario de trabajo, de manera que siempre estén cubiertos todos los turnos y líneas de proceso.

5.6 Los responsables de las áreas de fabricación, producción y calidad, del mayor nivel jerárquico, deben tener como mínimo estudios de licenciatura en el área farmacéutica o química, así como título y cédula profesionales o documento equivalente para el caso de extranjeros.

5.7 El responsable del más alto nivel jerárquico del área de fabricación se encargará de garantizar que la fabricación de los medicamentos cumpla con el contenido de este Proyecto de Norma Oficial Mexicana, 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 del área de producción se encargará de que la producción de los medicamentos se realice de acuerdo a los estudios de validación y órdenes maestras aprobadas, garantizando que se cumple con las especificaciones de producto establecidas y el contenido de este Proyecto de Norma Oficial Mexicana.

5.9 El responsable del más alto nivel jerárquico de la unidad de calidad deberá tener toda la responsabilidad y la autoridad para garantizar que el establecimiento cumpla con las especificaciones establecidas en el presente proyecto de norma una vez que se publique como norma definitiva.

Entre sus funciones más importantes se tienen las siguientes:

5.9.1 Aprobar o rechazar todos los componentes e insumos utilizados en la fabricación de los medicamentos, así como de materiales 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 PNO´s relacionados a la función 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 Plan Maestro de Validación.

5.9.6 La asignación de fechas de reanálisis a las materias primas 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 establezca un sistema para medir la efectividad de las acciones correctivas (referirse al numeral 11).

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 17).

5.9.11 Garantizar el cumplimiento de las correspondientes normatividades vigentes.

5.9.12 Que cualquier desviación a los procedimientos establecidos sea investigada, revisada y dictaminada, y la conclusión documentada antes de decidir el destino final del lote (referirse al numeral 16).

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 a los numerales 13 y 6.7).

6. Personal

6.1 Las obligaciones y responsabilidades del personal del establecimiento deben estar por escrito.

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 entrenamiento 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, PNO's 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 PNO's aplicables.

6.3.3 Este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes, instructores, frecuencia, sistema de evaluación y constancia de 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 PNO de 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 PNO para su disposición final.

6.5 El personal de nuevo ingreso debe pasar un examen médico.

6.6 Se debe hacer periódicamente un examen médico a todo el personal de las áreas de fabricación y calidad, 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 componentes e 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 tener efectos adversos sobre los medicamentos.

6.8 Si el personal de las áreas de fabricación donde el producto se encuentre expuesto, acondicionamiento y en el laboratorio analítico, tienen que salir de sus áreas, debe cambiarse la ropa de trabajo para volvérsela a poner al momento de reingresar a ellas.

6.9 El personal debe cumplir con los PNO´s para 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, acondicionamiento y en el laboratorio analítico.

6.11 El personal que preste asesoría técnica, consultoría y contratistas, para cualquiera de los puntos incluidos en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana, debe tener la formación académica, entrenamiento 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 deben llevar a cabo el dictamen final de producto.

6.12 El personal no debe ingerir alimentos ni bebidas de ningún tipo en las áreas de fabricación y laboratorios, ni tampoco fumar.

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.

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 compresión. 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 ésta se realizó. No deben usarse siglas preferentemente y en el caso de usarse, al igual que las firmas, debe existir un catálogo.

7.1.2.2 Los datos deben ser claros e indelebles.

7.1.2.3 Todos los espacios deben estar debidamente llenados o cancelados de acuerdo a un PNO.

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.

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.

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, distribución y modificación o cancelación de los documentos. Este sistema debe incluir las instrucciones detalladas, el personal involucrado y definir las responsabilidades para asegurar la distribución de los documentos actualizados y el retiro de los obsoletos.

7.1.6 Todos los documentos maestros y operativos 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 las características de los equipos, capacidad, ubicación y modelo.

7.1.8.7 Relación de equipos e instrumentos analíticos, ubicación y modelo.

7.2 Documentación Legal.

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

7.2.2 Licencia sanitaria expedida por la Secretaría de Salud.

7.2.3 Aviso del responsable sanitario.

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

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

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

7.2.5 Documentación relativa al control de estupefacientes y psicotrópicos.

7.3 Documento Maestro.

7.3.1 El establecimiento debe contar con un documento maestro para cada producto, que incluya como mínimo los originales de:

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

7.3.3 Orden de producción para cada tamaño de lote, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica, concentración, fecha de caducidad autorizada, tamaño de lote, cantidad por unidad de dosificación y cantidad por lote de cada componente, incluyendo clave y nombre.

7.3.4 Procedimiento de producción el cual contiene las instrucciones completas del producto, detallando: 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.

7.3.5 Orden de acondicionamiento para cada presentación, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica y concentración, presentación, la fecha de caducidad autorizada y relación completa de los materiales indicando su clave.

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

7.3.7 Especificaciones del producto en proceso y terminado.

7.3.8 Métodos analíticos para el producto en proceso y terminado.

7.3.9 Especificaciones y métodos analíticos de todos los componentes.

7.3.10 Especificaciones de los materiales de envase primario y secundario.

7.3.11 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 este Proyecto de 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 las operaciones relacionadas con 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.

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 componentes y materiales.

7.4.1.12 PNO para la distribución de productos.

7.4.1.13 PNO para el retiro de productos del mercado.

7.5 Registros y Reportes.

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

7.5.1.1 Registros mediante los cuales pueda comprobarse que el producto fue elaborado y controlado de acuerdo con la Orden.

7.5.1.2 Etiquetas originales de identificación de los componentes.

7.5.1.3 Registros o etiquetas originales empleadas en la identificación de las áreas y/o equipos usados en la producción y el acondicionamiento.

7.5.1.4 Muestras de las etiquetas codificadas utilizados en el lote.

7.5.1.5 Registros de cada lote elaborado, 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 Registros de los resultados del monitoreo ambiental, en el caso de formas farmacéuticas estériles.

7.5.1.7 Reportes de investigación de las desviaciones que se presenten durante el proceso que incluya las acciones correctivas y preventivas adoptadas, los responsables y la evidencia formal de la efectividad de dichas acciones.

7.5.1.8 Registro que avale que el Expediente del Lote fue revisado y dictaminado 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 componentes y materiales de acondicionamiento.

7.5.2.2 Registros originales de los análisis efectuados a: componentes, materiales de acondicionamiento 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 formal de la efectividad de dichas acciones.

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

7.5.3.1 Nombre del producto.

7.5.3.2 Presentación.

7.5.3.3 Número de lote.

7.5.3.4 Cantidad total de la presentación.

7.5.3.5 Identificación del cliente o receptor.

7.5.3.6 Cantidad enviada por cliente o receptor.

7.5.3.7 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 hasta un año después de la fecha de caducidad del producto.

7.5.4.1 Los reportes y registros de análisis de los componentes deberán conservarse hasta 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 toda la información relacionada con:

7.5.5.1 Nombre del producto y presentación.

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 Dictamen y destino final del producto.

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

7.5.7.1 Datos generales del producto: 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 desviación 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, fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado incluyendo 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.

8. Diseño y construcción de un establecimiento de la industria químico farmacéutica

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, así como los flujos unidireccionales de su personal y materiales.

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

8.1.3 Debe existir una lista del equipo del proceso, que incluya los requerimientos críticos para cada pieza de equipos e instrumentos.

8.1.4 Debe existir una lista de requerimientos para cada una de las áreas que debe incluir los requerimientos de los procesos y productos.

8.1.5 El diseño debe considerar los requerimientos de construcción, ambientales, seguridad y buenas prácticas de fabricación.

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 requerido durante el curso de la construcción deberá ser revisado, aprobado y documentado antes de la implantación del cambio, 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, y otro que indique el nombre y número de aviso 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 Debe existir un procedimiento que describa las medidas de seguridad y acceso controlado del personal a las áreas de almacenes, producción, acondicionamiento y control de calidad y éstas no deben ser usadas como vía de acceso 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 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, documentadas y realizadas 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 la diversidad de productos y tipo de operaciones al que se destine cada una.

8.2.11 Las áreas de producción, muestreo, pesadas, laboratorio de microbiología, empaque primario y todas aquellas donde se encuentren expuestas materias primas y producto a granel deben:

8.2.11.1 Contar con acabados sanitarios.

8.2.11.2 Contar con inyección y extracción de aire que permita un balanceo adecuado de presiones diferenciales que eviten la contaminación del producto.

8.2.11.3 Contar con indicadores de presión diferencial fijos.

8.2.12 Deben tenerse clasificadas las áreas de fabricación en base a la calidad del aire. (Ver Anexo 1).

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

8.2.14 Las áreas deben estar adecuadamente iluminadas y ventiladas y contar, en caso de que así lo requieran con control de aire, polvo, 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, empaque primario y todas aquellas donde se encuentren expuestas materias primas y producto y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) de 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 materias primas, materiales 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 los módulos de producción deben contar con aire filtrado.

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

8.2.22 El diseño de los sistemas de extracción debe ser tal que evite 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 agua potable debe ser suministrada bajo presión positiva continua en tuberías libres de defectos que puedan contribuir a la contaminación de un producto.

8.2.25 Si los drenajes están conectados directamente a una coladera o alcantarilla, deben tener una trampa o algún dispositivo que prevenga la contaminación.

8.2.26 Debe existir un área específica para efectuar las operaciones de acondicionamiento, que facilite el flujo de personal, materiales 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 almacenaje para las muestras de retención de las materias primas y los 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 garantiza 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 manufactura, proceso, empaque o retención de productos deben ser mantenidos en buen estado.

9. Control de la fabricación

9.1. Generalidades.

9.1.1 El manejo de materia prima, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento y productos debe seguir procedimientos e instrucciones escritas.

9.1.1.1 Debe contarse con un PNO para el manejo de las sustancias y productos que contengan estupefacientes y psicotrópicos, que considere los aspectos de la regulación sanitaria correspondiente y 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 materias primas, según se describe en el numeral 9.2.

9.1.3 Se debe contar con PNO para el manejo de materias primas y productos secos, incluyendo las precauciones para controlar la generación y dispersión de polvos.

9.1.4 Al inicio y durante el proceso las materias primas, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento, envases con producto a granel, equipos y áreas utilizadas, 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 de un formato aprobado de acuerdo a PNO.

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

9.1.5.1 Debe haber PNO's que describan:

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

9.1.5.1.2 La preparación de los agentes de limpieza y sanitización.

9.1.5.1.3 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.

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

9.1.6 Los PNO deben estar accesibles al personal involucrado.

9.1.7 El muestreo para el control del producto en proceso y del proceso de fabricación deben llevarse a cabo en base a PNO.

9.1.8 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.

9.1.9 Se debe contar con registros de humedad relativa y temperatura, de manera que demuestren que las condiciones para el almacenamiento de las materias primas, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento y productos se cumplen.

9.1.10 En caso de que se requiera un mantenimiento durante la fabricación deben establecerse PNO´s que describan las medidas para prevenir la afectación a las características de calidad de las materias primas, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento, producto y condiciones de las áreas.

9.1.11 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.

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

9.1.13 Los registros y las verificaciones deben llevarse a cabo sólo por el 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.

9.1.14 El flujo de materiales de fabricación debe estar definido por PNO's para prevenir la contaminación cruzada.

9.2. Control de adquisición y recepción de materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y producto (granel, intermedio, semiterminado y terminado).

9.2.1 Adquisición.

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

9.2.1.2 Las materias primas, materiales de acondicionamiento, material de envase primario y producto (granel, intermedio, semiterminado y terminado) deben comprarse a proveedores aprobados, de conformidad con el sistema de calidad interno.

9.2.1.3 Debe realizarse en base a las especificaciones internas.

9.2.2 Recepción.

9.2.2.1 Al recibir cualquier envío de materias primas, materiales de acondicionamiento, materiales de envase primario y producto (granel, intermedio, semiterminado y terminado), se debe verificar 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 entren en contacto con materias primas, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento y producto (granel, intermedio, semiterminado y terminado) no deben de ser reactivos, aditivos, absorbentes o adsorbentes, o que alteren de alguna manera la calidad de los mismos.

9.2.2.2 Al recibir cada lote de materia prima, material de envase primario, materiales de acondicionamiento y producto (granel, intermedio, semiterminado y terminado) 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 materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y producto (granel, intermedio, semiterminado y terminado).

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

9.3.2 Debe realizarse utilizando equipo que esté de acuerdo con sus características.

9.3.3 Se debe contar con PNO para la limpieza y mantenimiento de las áreas de almacenamiento.

9.3.4 Se debe contar con un PNO basado en el sistema de primeras entradas primeras salidas (PEPS) o primeras caducidades primeras salidas.

9.3.5 Las materias primas, material de envase primario, materiales de acondicionamiento y productos en cualquiera de sus etapas de fabricación, deben colocarse de tal manera que no se encuentren en contacto directo con el piso.

9.3.6 Las materias primas, materiales de envase primario, los materiales de acondicionamiento y producto (granel, intermedio, semiterminado y terminado) deben muestrearse, analizarse y dictaminarse antes de su uso de acuerdo con el PNO correspondiente. En el caso de dictamen aprobatorio debe asignarse una fecha de vigencia. Los envases muestreados, deben indicarlo en su identificación.

9.3.7 Las materias primas, material de envase primario, los materiales de acondicionamiento y producto (granel, intermedio, semiterminado y terminado), cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en retención temporal, para su reanálisis o destino final.

9.3.8 Las materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento o productos rechazados 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 PNO correspondiente y dictamen, lo que debe quedar registrado.

9.3.9 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.

9.3.10 Deben realizarse conciliaciones periódicas de las materias primas y materiales de acondicionamiento. En caso de existir discrepancias fuera de los límites establecidos, se debe realizar una investigación y emitir un reporte.

9.4. Preparación y surtido de materias primas, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento y producto (granel, intermedio, semiterminado y terminado).

9.4.1 Deben existir PNO que especifiquen como mínimo:

9.4.1.1 Que sólo se surtan materiales y productos aprobados.

9.4.1.2 Que el manejo se realice sólo por personal autorizado.

9.4.1.3 Que asegure que son medidos, pesados y/o contados con exactitud, esto debe quedar registrado. Estas operaciones deben ser verificadas por una segunda persona y esta verificación debe quedar registrada.

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 componente 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.

9.4.1.7 Que se cancele la identificación y se controle el destino final de los envases vacíos, de acuerdo a PNO.

9.4.2 Las materias primas, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento y productos preparados para la producción y/o 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 Consideraciones generales.

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 las materias primas, debe calcularse y verificarse por personal autorizado y quedar documentado en la orden de producción.

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

9.5.1.4 La orden de producción correspondiente 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 verificación y documentación de que el equipo y las áreas están limpios e identificados, de acuerdo con el PNO correspondiente.

9.5.1.7 El encargado del proceso debe verificar que el personal que intervenga en la producción use la indumentaria y los equipos de seguridad necesarios, de acuerdo con el procedimiento de producción o al PNO correspondiente.

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 materias primas 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. 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.

9.5.1.14 El personal encargado de la producción y de la unidad de calidad, deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación 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 se debe documentar y realizar la investigación correspondiente.

9.5.1.16 Deben existir PNO´s que garanticen 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 PNO´s específicos que aseguren la disminución de microorganismos y otros contaminantes a límites preestablecidos.

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

9.5.1.20 Se deben realizar evaluaciones periódicas para verificar 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 debe realizarse en base a PNO y conforme a lo que establezcan las disposiciones aplicables. La limpieza de los colectores debe llevarse a cabo de acuerdo con el PNO correspondiente.

9.5.2.3 Debe contarse con un control que prevenga contaminación cruzada en las mangas y filtros de los equipos de secado. 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 y verificación 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 al PNO correspondiente.

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 diseñarse, construirse, e instalarse de forma que puedan limpiarse y sanitizarse fácilmente, se debe realizar el enjuague final de los equipos con agua purificada.

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

9.5.3.4 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.

9.5.4. Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.

9.5.4.1 La producción de formas farmacéuticas estériles debe realizarse en áreas asépticas a las que el personal, el producto y los materiales ingresen o salgan cumpliendo con los requisitos establecidos en el PNO correspondiente.

9.5.4.2 Las áreas deben estar clasificadas, de acuerdo al anexo 1.

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

9.5.4.4 Todo proceso de llenado aséptico de polvos y líquidos no esterilizados terminalmente, debe ser verificado por la técnica de llenado aséptico simulado.

9.5.4.5 El proceso de filtración aséptica de los productos parenterales debe incluir prueba de integridad antes y después del proceso, de acuerdo al PNO correspondiente.

9.5.4.6 En las áreas asépticas debe estar presente el mínimo de personas necesarias, que deben de seguir las técnicas asépticas aplicables de acuerdo al PNO 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 entrenamiento continuo, de acuerdo al PNO 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 aséptica debe contar con características específicas propias de acuerdo al PNO 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 (flujo, velocidad, presión diferencial, partículas viables, partículas no viables, humedad relativa, temperatura, perfil de flujo de aire, cambios de aire), en base al PNO 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 PNO correspondiente.

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

9.5.4.12 Se debe establecer un programa de monitoreo ambiental de acuerdo al PNO correspondiente.

9.5.4.13 Debe existir PNO que establezca tiempos límites entre:

-la esterilización y la utilización de los materiales.

-la preparación y el llenado del producto.

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

-almacenamiento del agua para fabricación de inyectables.

-el inicio y término del proceso de llenado.

-tiempo de permanencia del personal dentro de las áreas asépticas.

9.5.4.14 Las soluciones parenterales deben inspeccionarse al 100% para la detección de partículas u otros defectos de acuerdo al PNO 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 PNO 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 con un PNO.

9.6 Control del acondicionamiento.

9.6.1 Consideraciones generales.

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

9.6.1.1.1 Tanto la Orden como el Procedimiento de Acondicionamiento deben contar con un número de lote específico para cada lote acondicionado, indicar la fecha de caducidad del producto en particular y servir de guía para la realización efectiva y reproducible de las operaciones de acondicionamiento.

9.6.1.2 Deben existir áreas específicas y delimitadas para el acondicionamiento de cada lote y presentación del producto. 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 verificar 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 verificación 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 PNO 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 Debe existir un PNO que garantice la seguridad en el manejo de los materiales a rotular/codificar, de los materiales impresos y de los obsoletos.

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 controladas y con acceso 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 muestras de los materiales codificados utilizados en el acondicionamiento.

9.6.2.6 La rotulación/codificación de los materiales debe ser verificada 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 debe existir PNO que describa 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 PNO. 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 conservarla durante los plazos previamente definidos.

9.6.6 El personal encargado de acondicionamiento y de la unidad de calidad, deben revisar, documentar y evaluar cualquier desviación al procedimiento de acondicionamiento y definir las acciones que procedan según el caso.

9.7 Maquilas.

9.7.1 Cuando una maquila sea necesaria debe justificarse. Debe entenderse que el maquilador está obligado a cumplir con los requisitos descritos en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana y que aplican al contratante.

9.7.2 Debe existir un PNO que describa las actividades y responsabilidades a realizar en el caso de requerirse una maquila.

9.7.3 Las responsabilidades entre el maquilador y el titular del registro deben estar claramente establecidas en un documento que debe contener, además de los aspectos comerciales, las etapas requeridas de producción, acondicionamiento y análisis definidas correctamente, acordadas por ambas partes y controladas de manera tal que se prevengan omisiones, confusiones y errores que puedan afectar de manera negativa la calidad del producto.

9.7.4 El titular del registro debe dar aviso por escrito a la Secretaría de Salud las partes del proceso a realizar por el maquilador.

9.7.5 Para asegurar la transferencia de tecnología el titular del registro debe estar presente en el arranque de la maquila y estar documentada.

9.7.6 Las etapas a maquilar deben ser validadas en las instalaciones del maquilador de acuerdo a lo establecido en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana (véase numeral 14).

9.7.7 La calidad del producto será responsabilidad del titular del registro y el maquilador asume la responsabilidad de la validación.

9.7.8 El titular del registro debe tener la posibilidad de supervisar la fabricación de su producto.

9.7.9 El maquilador debe entregar el producto maquilado aprobado por él al 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 este Proyecto de Norma Oficial Mexicana.

9.7.10 El titular del registro debe llevar a cabo todos los análisis necesarios que le permitan hacer el dictamen final del 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 PNO 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 este Proyecto de Norma Oficial Mexicana para materias primas, producto a granel, producto en proceso y producto terminado.

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 las materias primas (excepto disolventes) involucradas en la fabricación del producto. 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 producto.

9.8.8 La conservación de muestras de retención por lote debe efectuarse de acuerdo a un PNO que considere la cantidad suficiente para realizar dos análisis completos excepto la prueba de esterilidad.

9.8.9 Deben existir PNO 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 PNO que describa la manera correcta de manejar y almacenar 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.

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

9.8.13 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, identidad, cualquier información relativa a su preparación y caracterización, la fecha en que se usa y su vida útil.

9.8.14 Cada vez que se prepare un lote de medio de cultivo debe controlarse con respecto a 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.

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

9.8.15 Debe existir un PNO que indique las acciones a seguir en el caso de resultados analíticos fuera de especificaciones.

9.9 Liberación de producto terminado.

9.9.1 La responsabilidad de la liberación de producto terminado es de acuerdo a lo establecido en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana.

9.9.2 Debe existir un PNO que describa el proceso de revisión del expediente de lote y liberación de producto terminado.

9.9.3 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 hacer el dictamen final.

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

9.9.4.1 El sistema de control de cambios para verificar que no haya cambios abiertos que impacten al lote que va a ser liberado.

9.9.4.2 Los resultados del programa de monitoreo ambiental para verificar que no impactan al lote que va a ser liberado.

9.9.4.3 Que se hayan tomado las muestras de retención correspondientes.

9.9.4.4 Cualquier otro documento u oficio relacionado con la calidad del producto, incluyendo reportes de desviación (véase numeral 11.8).

9.9.4.5 Que todos los documentos cumplan con lo indicado en el numeral 7.1.2.

9.10 Control de la distribución.

9.10.1 Debe establecerse PNO para el control de la distribución de los productos, en el que se describa:

9.10.1.1 La forma y condiciones de transporte.

9.10.1.2 Instrucciones de almacenamiento a lo largo de toda la cadena de distribución.

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

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

9.10.2 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.

9.10.3 Debe garantizarse la identificación e integridad de los productos.

9.10.4 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 7.5.3.

10. Equipo de fabricación

10.1 Generalidades.

10.1.1 Todo equipo que pretenda ser usado para la producción, empaque, acondicionamiento y almacenamiento de un producto 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 directo 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 operario.

10.3 Limpieza y mantenimiento del equipo.

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

10.3.1.1 El operador responsable.

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

10.3.1.3 El método de desmontaje y montaje del equipo.

10.3.1.4 Nivel requerido.

10.3.1.5 Lista de verificación de los puntos críticos.

10.3.1.6 Formato de reporte.

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

10.3.3 Se debe verificar la limpieza y su vigencia del equipo 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 PNO para la operación de equipos.

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

10.4 Todo equipo utilizado en la producción, empaque 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 PNO.

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

10.5.1.3 Los registros de calibración deben ser resguardados y controlados.

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 Deben existir PNO's y programas para el mantenimiento y uso de los filtros utilizados en la fabricación, efectuarse la prueba de integridad a los filtros utilizados en la esterilización de una solución, antes y después de este proceso. Estas operaciones deben verificarse y documentarse.

11. Manejo de producto fuera de especificaciones (no conforme)

11.1 Todos los productos que no cumplan las especificaciones establecidas o que sean fabricados fuera de los procedimientos establecidos deben ser identificados y colocados en retención temporal.

11.2 Debe emitirse un reporte de desviación para definir si puede ser reacondicionado, recuperado, reprocesado, retrabajado o rechazado.

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

11.4 El reacondicionado de envase primario sólo está permitido en formas farmacéuticas sólidas.

11.5 La recuperación, el retrabajo y el reproceso no están permitidos en productos parenterales.

11.6 Todos los lotes recuperados o retrabajados deben ser sometidos a análisis de calidad y la documentación debe demostrar que la calidad del lote recuperado o retrabajado es equivalente a la del proceso original.

11.7 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.

11.8 Todos los lotes reprocesados deben ser sometidos a análisis de calidad, estudios de estabilidad y la documentación debe demostrar que la calidad del lote reprocesado es equivalente a la del proceso original.

11.9 Todos los productos rechazados deben ser identificados y segregados hasta su destrucción. Esta debe llevarse a cabo de acuerdo a un PNO.

11.10 Debe elaborarse 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.

11.11 La liberación de un lote reacondicionado, retrabajado, recuperado o reprocesado debe seguir los pasos descritos en el numeral 9.9 y contar con la autorización del responsable sanitario.

12. Devoluciones y Quejas

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

12.2 Debe existir un PNO para el control de los productos devueltos que considere como mínimo:

12.2.1 Que deben ponerse en retención temporal 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.

12.2 Debe existir un PNO para el manejo de quejas indicando:

12.2.1 La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.

12.2.2 La necesidad de identificar la causa de la queja.

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

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

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

12.2.6 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 sospeche que están fuera de especificaciones.

13.2 Debe existir un PNO 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 La descripción de las 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 verificación 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 el destino final del producto.

13.3 La efectividad del proceso de retiro del producto del mercado debe ser evaluada y verificada frecuentemente mediante simulacros.

14. Validación

14.1 Política.

Es un requerimiento de este Proyecto de Norma Oficial Mexicana que los fabricantes de medicamentos determinen qué actividades de validación son necesarias para demostrar el control de los aspectos críticos de sus operaciones particulares.

Debe utilizarse un enfoque de análisis de riesgos para evaluar el ámbito y grado de validación.

Todas las instalaciones, equipos, sistemas críticos y computacionales (que impacten en la calidad del producto) deben estar calificados y los métodos de limpieza y analíticos deben validarse al inicio de la operación y terminados antes de la liberación de un producto.

14.2 Planeación para la validación.

14.2.1 Las actividades de validación deben estar integrados en un Plan Maestro de Validación (PMV) o equivalente el cual debe incluir los elementos clave que lo integran.

14.2.2 El PMV debe ser un documento conciso y claro que incluya al menos:

14.2.2.1 Procesos de producción.

14.2.2.2 Procesos de empaque primario.

14.2.2.3 Procesos o métodos de limpieza.

14.2.2.4 Equipo productivo y de acondicionamiento.

14.2.2.5 Métodos analíticos.

14.2.2.6 Programas o aplicaciones computacionales que impactan a la calidad del producto.

14.2.2.7 Sistemas críticos.

14.2.2.8 Proveedores.

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

14.2.3.1 Política de validación.

14.2.3.2 Estructura organizacional para las actividades de validación.

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

14.2.3.4 Formato a usarse para protocolos y reportes.

14.2.3.5 Planeación y programación.

14.2.3.6 Control de cambios.

14.2.3.7 Referencia a documentos existentes.

14.2.4 El PMV debe indicar:

14.2.4.1 Vigencia.

14.2.4.2 Alcance.

14.2.4.3 Objetivos.

14.2.4.5 Mantenimiento del estado validado (Revalidación).

14.2.5 En caso de proyectos grandes, 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 calendario 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 y el responsable sanitario.

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 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 al plan definido en el protocolo 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 es la calificación del diseño (CD).

14.4.2 El cumplimiento del diseño con lo descrito en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.

14.4.3 La calificación de la instalación (CI) debe realizarse en instalaciones, sistemas y equipo nuevo o modificado.

14.4.4 La CI incluye, 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 Verificación de los materiales de construcción.

14.4.4.6 El cumplimiento de la instalación con lo descrito en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.

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

14.4.6 La CO incluye, 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 el equipo 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 finalización de los procedimientos de calibración, operación y limpieza, la capacitación del operador y los requerimientos de mantenimiento preventivo. Debe permitir una “liberación” formal de las instalaciones, sistemas y equipo.

14.4.8 El cumplimiento de la operación con lo descrito en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.

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

14.4.10 La CE debe incluir pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo se desempeña de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos.

14.4.11 La CE debe incluir, mas no limitarse, a lo siguiente:

14.4.11.1 Pruebas, materiales utilizados en la producción, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso y las instalaciones, sistema o equipos;

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

14.4.11.3 El cumplimiento de la ejecución o desempeño con lo descrito en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana debe demostrarse y documentarse.

14.4.12 Para la calificación de las instalaciones, equipos y servicios en uso debe existir evidencia disponible que apoye y verifique 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 Procesos.

14.5.1 La validación del proceso debe completarse normalmente antes de la distribución y venta del producto (validación prospectiva).

14.5.2 En circunstancias excepcionales, puede ser necesario validar los procesos durante la producción de rutina (validación concurrente). El racional para el enfoque concurrente debe quedar documentado. Los lotes fabricados bajo este enfoque, podrán ser liberados individualmente si cumplen sus especificaciones.

14.5.3 El número de corridas de procesos necesarios para la validación dependerá de la complejidad del proceso o la magnitud del cambio. Un mínimo de 3 corridas o lotes consecutivos con resultados satisfactorios son necesarios para considerar validado el proceso.

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

14.5.5 Las instalaciones, sistemas y equipos a utilizar deben haber sido calificados y los métodos analíticos deben estar validados.

14.5.6 El personal que participe en las actividades de validación debe haber sido capacitado y calificado de manera apropiada.

14.6 Validación de la limpieza.

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

14.6.2 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 verificables.

14.6.4 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.

14.6.5 Requieren ser validados los procedimientos de limpieza para superficies del equipo que tienen contacto con el producto, así como las áreas.

14.6.6 Los intervalos entre el uso y la limpieza así como limpieza y reúso deben validarse. Los intervalos y métodos de limpieza deben determinarse.

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

14.6.8 Los productos que simulan las propiedades fisicoquímicas de las sustancias a ser eliminadas pueden utilizarse excepcionalmente en lugar de las sustancias mismas, siempre que tales sean tóxicas o peligrosas.

14.7 Métodos analíticos.

14.7.1 Deben ser validados de acuerdo a un protocolo aprobado, los métodos analíticos usados para:

14.7.1.1 Evaluación de materias primas.

14.7.1.2 Evaluación de producto a granel, en proceso y terminado.

14.7.1.3 Validaciones.

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

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

14.7.4 Los métodos analíticos usados para medir los parámetros críticos de procesos o de validación de limpieza, deben ser validados antes de cualquier estudio de validación.

14.8 Sistemas computacionales.

14.8.1 Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionados con:

14.8.1.1 Transferencias de materiales y producto.

14.8.1.2 Disposición de materiales y producto.

14.8.1.3 Control de procesos y análisis.

14.8.1.4 Control de sistemas críticos.

14.9 Sistemas críticos.

14.9.1 Deben validarse al menos los siguientes sistemas críticos:

14.9.1.1 Agua.

14.9.1.2 Aire (comprimido y ambiental).

14.9.1.3 Vapor limpio.

14.10 Proveedores.

14.10.1 Se consideran validados siempre y cuando:

14.10.1.1 Hayan sido aprobados de acuerdo a lo descrito en el numeral 9.2 de este Proyecto de Norma Oficial Mexicana.

14.10.1.2 Exista evidencia documentada del desempeño histórico del proveedor en cuanto a la calidad de cada uno de los insumos suministrados.

14.10.1.3 Se lleve a cabo una auditoría a sus instalaciones de acuerdo al numeral 17 de este Proyecto de Norma Oficial Mexicana, que demuestre que cuenta con un Sistema de Calidad.

14.10.1.4 Se lleve a cabo un estudio estadístico entre los resultados proporcionados por el proveedor en su Certificado de Análisis y los resultados obtenidos en el laboratorio, para demostrar equivalencia.

14.10.2 Previa autorización de la Secretaría de Salud se podrá llevar a cabo una reducción en el número de análisis o pruebas analíticas, siempre y cuando los proveedores de estos insumos estén validados.

14.11 Mantenimiento del estado validado.

14.11.1 Se debe garantizar el mantenimiento del estado validado mediante la verificación del cumplimiento de los siguientes sistemas y programas de soporte:

14.11.1.1 Sistema de control de cambios.

14.11.1.2 Sistema de calibración.

14.11.1.3 Programa de mantenimiento preventivo.

14.11.1.4 Sistema de calificación de personal.

14.11.1.5 Sistema de auditorías técnicas.

14.11.1.6 Sistema de desviaciones.

14.11.2 Cuando haya cambios significativos a los programas y sistemas mencionados debe llevarse a cabo una recalificación o revalidación.

14.11.3 Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los protocolos correspondientes.

14.11.4 La vigencia de la CE y las validaciones no puede ser mayor de cinco años, al término de la cual debe llevarse a cabo la recalificación de desempeño o revalidación.

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.

15.2 Debe conformarse un Comité Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas por cada cambio que evalúe y dictamine el cambio propuesto.

15.3 Debe existir un PNO que incluya identificación, documentación, revisión y aprobación de los cambios en: materias primas y materiales de envase (cambio de fabricante), especificaciones, procedimientos, métodos de análisis, procesos de fabricación, instalaciones, equipos, sistemas críticos y sistemas de cómputo.

15.4 Todos los cambios deben ser aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad.

16. Desviaciones

16.1 Debe existir un sistema de desviaciones que asegure que todas las desviaciones a especificaciones, procedimientos y métodos de análisis sean investigadas, evaluadas y documentadas. Los resultados analíticos fuera de especificaciones confirmados deben considerarse como desviaciones.

16.2 Debe conformarse un Comité Técnico integrado por representantes de las áreas involucradas en la desviación que evalúe y dictamine la desviación.

16.3 Debe existir un PNO que incluya al menos la documentación, investigación, evaluación y dictamen de todas las desviaciones.

16.4 Debe establecerse un plan de seguimiento documentado para todas las acciones resultantes de una desviación y evaluar la efectividad de dichas acciones.

16.5 La investigación debe extenderse a otros lotes del mismo producto y a otros productos que puedan estar asociados con la desviación. Debe emitirse un reporte escrito de la investigación incluyendo la conclusión y seguimiento.

16.6 Todos los reportes de desviaciones deben ser aprobados por los responsables del área de fabricación y de la Unidad de Calidad antes de decidir e destino final del producto involucrado.

17. Auditorías técnicas

17.1. Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas y externas.

17.1.1 Las auditorías internas deben cubrir todos los puntos incluidos en este Proyecto de Norma Oficial Mexicana.

17.1.2 Las auditorías externas incluyen a proveedores, prestadores de servicios y maquiladores que impacten al proceso de fabricación y la calidad del producto, en lo aplicable de este Proyecto de Norma Oficial Mexicana.

17.2 Debe existir un PNO que describa el sistema de auditorías, que incluye al menos:

17.2.1 Un programa calendarizado.

17.2.2 Selección, entrenamiento y calificación de auditores.

17.2.3 Evidencia documentada de las auditorías y su seguimiento.

17.2.4 Efectividad de las acciones correctivas tomadas.

18. Destrucción y destino final de residuos

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

18.2 Se debe dar aviso a las autoridades competentes para decidir el destino final de los mismos.

19. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Este Proyecto de Norma Oficial Mexicana es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

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

19.2 ISO 9001:2000 Quality management systems-Requirements.

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

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

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

19.6 ISO/TC 209 & FS 209 APENDIX 1.

19.7 WHO Expert Commitee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirthy-seventh Report, WHO Technical Report Series 908, Geneva, 2003.

20. Bibliografía

20.1 Ley General de Salud.

20.2 Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente.

20.3 Reglamento de Insumos para la Salud.

20.4 Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, 7a. Ed. México (2000) y suplementos.

20.5 NMX-CC-9000-IMNC-2000 Sistemas de Gestión de La Calidad-Fundamentos y Vocabulario.

20.6 NMX-CC-9001-IMNC-2000 Sistemas Gestión de la Calidad-Requisitos.

20.7 ANSI/ASQC 01-1988. Generic guidelines for auditing of quality systems.

20.8 CFR 2001 (Code of Federal Regulations), Title 21; Partes 58, 210, 211 y 820.

20.9 Final Version of Annex 15 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice; European Comission, Brussels, 2001.

20.10 U.S. FDA Guideline on Sterile Drug Products Produced by Aseptic Processing, 2003.

20.11 European Commission Guide to Good Manufacturing Practice Annex I.

20.12 Manufacture of Sterile Medicinal Products, January 1997.

20.13 Points to Consider for Aseptic Processing, PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology, 2003, Volume 57, Number 2, Supplement.

20.14 European Commission Guide to Good Manufacturing Practice Annex 1, Manufacture of Sterile Medicinal Products, June 2003.

20.15 European Commission Guide to Good Manufacturing Practice Annex 15, Qualification and validation, July 2001.

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

21. Observancia

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

México, D.F., a 18 de agosto de 2005.- El Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Ernesto Enríquez Rubio**.- Rúbrica.

22. Apéndice A. Zonas de fabricación farmacéutica										
Clase	**Ejemplos de Procesos**	**Partículas No Viables/m^3**			**Partículas Viables**		**Velocidad y Cambios de Aire**	**Retención de partículas >0,5 µm**	**Presión Diferencial, Flujo de Aire, Temperatura y humedad**	**Vestimenta**
		Condiciones Estáticas/Dinámicas[1]		Frecuencia de Monitoreo	(UFC's)	Frecuencia de monitoreo				
		(0,5 – 5 **µm**)	> 5 **µm**							
A	Preparación y Llenados Asépticos Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal Pruebas de Esterilidad Muestreo, pesado y surtido de Materias Primas Estériles Llenado de productos o componentes biológicos	≤ 3 500/≤ 3 500	0	C/ 6 MESES	≤ 1/m^3 y ≤ 1/placa# y ≤ 1/huella##	Diaria/Turno	Flujo vertical laminar 0,3 m/s** Flujo horizontal laminar 0,45 m/s ± 20%	Filtros terminales 99.997% eficiencia	≥15Pa con respecto a Zonas no Asépticas, aplicando un concepto de cascada 18 a 25C 30 a 65% HR	Uniforme para Area Aséptica Estéril, cofia, Cubrebocas, Cubrezapatos, guantes y gogles.
B	Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal Corredores asépticos Exclusas a cuartos de llenado Cuartos vestidores para áreas Clase A	≤ 3 500/ ≤ 350 000	0/2 000	C/ 6 MESES	≤10/m^3 y ≤5/placa# ≤5/huella##	Diaria/Turno	n.a./ ≥20/h	Filtros terminales 99.997% eficiencia	≥15Pa con respecto a Zonas no Asépticas, aplicando un concepto de cascada 18 a 25C 30 a 65% HR	Igual que en zona A
C	Preparación de soluciones para filtración esterilizante y para esterilización terminal y componentes Entorno de clase A para productos que llevan esterilización terminal	≤ 350 000/ ≤ 3 500 000	≤2 000 / ≤20 000	C/ 6 MESES	≤100/m^3 y ≤50/placa#	Semanalmente	n.a./ ≥20/h	Filtros terminales 99.997% eficiencia	≥ 10 Pa 18 a 25C 30 a 65% HR	Igual que en Zona A/B, no es necesario utilizar Gogles
D	Almacenamiento de accesorios después del lavado pasillos a clase C Cuartos de acceso a las áreas de aisladores Preparación de componentes Cuartos incubadores	≤ 3 500 000/ A definir[2]	20 000 / A definir[2]	C/ 6 MESES	≤200/m^3 o ≤ 100/placa#	mensualmente	n.a. ≥10/h	95%	≥ 5	Uniforme de Planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto

E	Preparación de formas farmacéuticas No Estériles. Envasado primario de formas orales Muestreo, Pesado y Surtido de materias primas no estériles Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) No Estériles	A definir[2]	≤200/m^3 o ≤100/placa#	Mensualmente,	n.a. ≥10/h	95% eficiencia	Presión negativa donde se generan polvos contaminantes de activos con respecto a los cuartos adyacentes 18°C a 25°C, de acuerdo al producto procesado 30 a 60% HR	Uniforme de Planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto, cubrebocas y guantes
F	Empaque Secundario Areas Técnicas dentro de Producción	n.a.	n.a.	n.a.	n.a. ≥10/h	85% eficiencia	Presión negativa donde se generan partículas con respecto a los cuartos adyacentes	Uniforme de Planta Limpio, cabello cubierto
G	Almacén Laboratorio de Control de Calidad	n.a.	n.a.	n.a.	n.a. ≥6/h	n.a.	n.a. Presión negativa respecto a las áreas de producción y empaque primario y Presión positiva respecto al medio ambiente externo	Ropa de seguridad

NOTAS:

1. El conteo de partículas puede ser realizado durante la operación, sin embargo, es recomendable realizarlo en condiciones estáticas de acuerdo a la clasificación establecida en ISO
2. El requisito y límite dependerá de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.

* O menor cuando las características del producto lo requiera.

** O mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera.

\# Placa de sedimentación, 90 mm/4 h o placa de contacto, 55 mm.

Huella de 5 dedos a placa de contacto.

n/a: No aplica.