

NOM-164-SSA1-1998

NORMA OFICIAL MEXICANA, BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION PARA FARMACOS.

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

JAVIER CASTELLANOS COUTIÑO, 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. y 69-H de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3o., fracciones XXIII y XXIV, 13, Apartado A), fracción II, 195, 201, 210, 212 y demás aplicables de la Ley General de Salud; 38, fracción II, 40, fracciones I y V, 41, 47 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 8o., 9o., 15, fracción V, 18 y 100 del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 y 34 del Reglamento de la Ley Federal de Metrología y Normalización y 7, fracciones V y XIX y 23 fracción II, del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y

CONSIDERANDO

Que con fecha 19 de octubre de 1998, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 46 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Dirección General de Insumos para la Salud presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha 16 de diciembre de 1998, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el **Diario Oficial de la Federación** el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

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

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, se expide la siguiente: Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.

PREFACIO

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

SECRETARIA DE SALUD. Dirección General de Insumos para la Salud. Dirección General de Asuntos Jurídicos.
SECRETARIA DE COMERCIO Y FOMENTO INDUSTRIAL. Dirección General de Análisis y Seguimiento a Tratados Comerciales Internacionales. Dirección General de Política de Comercio Interior.
ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.
CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA DE LA TRANSFORMACION. Sección 89.
CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.
COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS MEXICO, A.C.
COMISION INTERINSTITUCIONAL DE BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL. Unidad de Control Técnico de Insumos.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO. Facultad de Química. Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

INDICE

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones
4. Abreviaturas
5. Requisitos generales
6. Personal
7. Unidad de calidad
8. Unidad de producción
9. Instalaciones
10. Equipo
11. Orden maestra de producción
12. Orden de producción
13. Expediente de lotes y partidas
14. Procedimientos de control de la producción
15. Envasado y etiquetado del fármaco
16. Controles de laboratorio e inspección
17. Homogeneizado

18. Recuperación, reprocesos y retrabajos
19. Control de almacenamiento y distribución
20. Validación
21. Devoluciones y quejas
22. Destrucción y disposición final de los residuos
23. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
24. Bibliografía
25. Observancia de la Norma
26. Vigencia

0. Introducción

La salud es un factor fundamental para el bienestar y desarrollo social de la comunidad, por lo que corresponde a la Secretaría de Salud establecer los requisitos mínimos que se deben cumplir durante el proceso de fabricación de fármacos para garantizar la calidad de los mismos, ya que son la base en la fabricación de medicamentos.

Las Buenas Prácticas de Fabricación requieren por lo tanto del control del personal, equipo, instalaciones, documentación, materiales, así como de todas las etapas del proceso de fabricación.

1. Objetivo y campo de aplicación

1.1. Objetivo

Esta Norma Oficial Mexicana establece los requisitos mínimos necesarios para las buenas prácticas de fabricación de fármacos o principios activos.

1.2. Campo de aplicación

Esta Norma Oficial Mexicana es de carácter obligatorio para los establecimientos dedicados a la fabricación de los fármacos o principios activos.

2. Referencias

Para la correcta aplicación de esta Norma, es conveniente consultar las siguientes Normas Oficiales Mexicanas:

2.1. NOM-002-SCFI-1993, Productos preenvasados-Contenido neto, tolerancias y métodos de verificación.

2.2. 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.

2.3. NOM-073-ECOL-1994, Que establece los límites máximos permisibles de contaminantes en las descargas de aguas residuales a cuerpos receptores provenientes de las industrias farmacéutica y farmoquímica.

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

2.5. NOM-059-SSA1-1993, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicada a la fabricación de medicamentos.

3. Definiciones

Para efectos de esta Norma, se entiende por:

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

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

3.3. Buenas prácticas de fabricación, al conjunto de lineamientos y actividades relativas al control del personal, equipo, instalaciones, documentación, materiales, y de todas las etapas del proceso de fabricación a fin de garantizar que los fármacos elaborados cumplan con las especificaciones establecidas.

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

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

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

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

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

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

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

3.11. 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.

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

3.13. Fármaco, a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presenten en forma farmacéutica y que reúna las condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

3.14. Fecha de caducidad, a la fecha que se indica en el material de envase primario y/o secundario y que determina el periodo de vida útil del fármaco, se establece a partir de la fecha de fabricación, con base en estudios de estabilidad.

3.15. Fecha de reevaluación, a la fecha antes de la cual un producto intermedio o terminado cumple todas las especificaciones y más allá de la cual el producto intermedio o terminado no puede ser utilizado sin una nueva evaluación.

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

3.17. Materia prima, a la sustancia de cualquier origen que se use para la elaboración de medicamentos o fármacos naturales o sintéticos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.31. Resguardo (cuarentena), a la retención temporal de las materias primas, producto intermedio o terminado, materiales de envase primario y envase secundario en espera de un dictamen para su manejo.

3.32. Retención temporal, al periodo de espera en el que se evalúa la disponibilidad sobre el manejo de las materias primas, producto intermedio o terminado, materiales de envase primario y envase secundario.

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

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

3.35. Validación, a la evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones y los atributos de calidad establecidos.

4. Abreviaturas

El significado de las abreviaturas utilizadas en esta Norma es el siguiente:

BPF	Buenas Prácticas de Fabricación.
DGIS	Dirección General de Insumos para la Salud.
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
NOM	Norma Oficial Mexicana.
PNO	Procedimiento Normalizado de Operación.
SSA	Secretaría de Salud.
SECOFI	Secretaría de Comercio y Fomento Industrial.
Reglamento	Reglamento de Insumos para la Salud.
Ley	Ley General de Salud.

5. Requisitos generales

5.1. Además de los requisitos establecidos en la Ley y el Reglamento, y las demás disposiciones aplicables, los establecimientos dedicados a la fabricación de fármacos deben contar con:

5.1.1. Plan de contingencia.

5.1.2. Catálogo de sustancias que se manejan en la empresa.

5.1.3. Hojas de seguridad.

6. Personal

6.1. Debe existir un organigrama de la empresa.

6.2. Las funciones de los puestos relacionados directamente con la producción del fármaco deben establecerse por escrito, sin perjuicio de las obligaciones que correspondan al responsable sanitario, conforme a la Ley y al Reglamento.

6.3. Se debe contar con personal calificado apoyado en un programa documentado para la capacitación y entrenamiento en las funciones que le sean asignadas y en lo referente a buenas prácticas de fabricación, este programa debe indicar como mínimo: contenido, participantes y frecuencia. La capacitación debe ser documentada y evaluada.

6.4. El personal debe portar la indumentaria y el equipo de protección necesario e idóneo, para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de fabricación; el cual debe estar definido en un PNO.

6.5. Se debe hacer periódicamente un examen médico a todo el personal de las áreas de fabricación, así como después de una ausencia debido a enfermedades transmisibles.

6.6. Debe evitarse que el personal que padezca infecciones, enfermedades contagiosas o lesiones abiertas, esté en contacto con el producto en cualquier etapa de su producción.

6.7. En las áreas de fabricación el personal no debe portar objetos que puedan afectar la calidad del producto o pongan en riesgo la salud del trabajador.

6.8. No se deben realizar conductas que pongan en riesgo la calidad sanitaria de los fármacos, tales como fumar, mascar, comer o beber en las áreas de procesamiento del fármaco.

6.9. Deberán contar con PNO's que contengan la información acerca del personal a que se refiere el Reglamento.

7. Unidad de calidad

7.1. La unidad de calidad debe ser independiente de la unidad de producción, en relación con la toma de decisiones.

7.2. La unidad de calidad debe realizar las siguientes actividades:

7.2.1. Aprobar o rechazar, en su caso, materia prima, producto intermedio, terminado y material de envase y empaque de acuerdo al cumplimiento de las especificaciones de calidad.

7.2.2. Autorizar las actividades de reproceso, retrabajo, recuperación de materia prima, producto intermedio y terminado.

7.2.3. Verificar el cumplimiento de los PNO's en las actividades que se llevan a cabo en los procesos de producción.

7.2.4. Establecer y controlar programas, para demostrar la estabilidad de los fármacos.

7.2.5. Mantener un museo de las muestras de retención de producto terminado, el cual debe mantenerse cuando menos un año después de la fecha de caducidad del mismo.

7.2.6. Revisar y aprobar la documentación generada por cada lote fabricado, desviaciones a los procesos, quejas de los clientes, control de productos rechazados, programa de certificación o aprobación de proveedores.

7.2.7. Emitir los certificados analíticos.

7.2.8. Revisar y aprobar los protocolos de validación.

7.2.9. Controlar y aprobar los envases, así como la emisión y el manejo de las etiquetas del fármaco.

8. Unidad de producción

8.1. La unidad de producción debe realizar las siguientes actividades:

8.1.1. Elaborar y tener disponibles los PNO's de uso de los equipos y su capacidad en relación con el tamaño estándar del lote que puede producirse con una determinada tecnología, así como llevar el registro de uso de cada uno de los equipos.

8.1.2. Elaborar y tener disponibles los PNO's en los que se definan: las condiciones de operación que deben mantenerse durante la producción, el tipo de controles y los límites de las variables de operación, y los servicios necesarios para llevar a cabo las operaciones de producción.

8.1.3. Elaborar los procedimientos de operación, limpieza y mantenimiento de los equipos.

8.1.4. Elaborar, autorizar, revisar y evaluar la documentación soporte de operación de producción.

8.1.5. Vigilar que las instrucciones relacionadas con las operaciones de producción se cumplan.

8.1.6. Asegurar el mantenimiento y limpieza de la unidad de producción de acuerdo al PNO correspondiente.

8.1.7. Asegurar que en cada proceso de producción se realicen las calificaciones y validaciones requeridas.

8.1.8. Verificar que los documentos de producción sean evaluados y firmados por la persona autorizada antes de su envío a la unidad de calidad.

9. Instalaciones

9.1. El plano arquitectónico actualizado del establecimiento debe indicar la distribución de las diferentes áreas y superficie total.

9.1.1. El plano debe contar con el nombre del establecimiento, el giro correspondiente y su ubicación.

9.1.2. Los establecimientos deben contar además con el plano de Sistemas Críticos, cuando proceda.

9.2. Las instalaciones deben conservarse en buen estado, limpias, ordenadas y corresponder a las necesidades y requisitos de su uso y nivel de producción, para garantizar su óptimo aprovechamiento y evitar riesgos de contaminación de los productos.

9.3. Se debe contar con espacios separados para evitar contaminación entre las siguientes áreas:

9.3.1. Almacenes.

9.3.2. Unidades de producción.

9.3.3. Unidad de calidad.

9.3.4. Servicios al personal.

9.4. Los almacenes deben tener las condiciones que garanticen que no se alteren las características de lo almacenado.

9.5. Las áreas donde se manejan las diferentes fases del proceso deben ser diseñadas y construidas con acabados que resistan los agentes químicos que utilizan.

9.6. Los drenajes de las áreas de fabricación deben ser contruidos de tal forma que se impida el regreso de gases o líquidos.

9.7. El agua para el lavado del equipo en la fase final, no debe ser de calidad inferior a la del agua potable.

9.8. Para prevenir contaminación, debe contarse con los PNO's relativos a la limpieza, el mantenimiento, y el control de fauna nociva, así como la disposición de los desperdicios y basura.

10. Equipo

10.1. En la definición de las características de los equipos deberán participar todos aquellos involucrados en su uso a efecto de que las características de diseño y funcionamiento correspondan óptimamente a las necesidades de cada área.

10.2. El equipo utilizado para la fabricación de fármacos, debe tener un diseño, tamaño, construcción y ubicación que facilite su operación, limpieza y mantenimiento.

10.3. Debe existir un programa de calibración y mantenimiento del equipo y de los instrumentos empleados para medir las variables del proceso, así como llevar un registro del uso, mantenimiento y calibración de ellos, los que deben conservarse por lo menos un año. Asimismo, se debe contar con PNO's para la calibración y mantenimiento de cada uno de los equipos e instrumentos, en donde se indique el tiempo y el procedimiento a seguir.

10.4. Debe registrarse la fecha, hora y componente utilizado de acuerdo a la orden de producción correspondiente cada vez que se haga uso del equipo.

10.5. El equipo que se utilice para fabricar fármacos debe estar construido de tal forma que las partes que estén en contacto con el fármaco no sean reactivas, aditivas, absorbentes o adsorbentes de manera que no alteren la calidad especificada del producto terminado.

10.6. El equipo debe estar construido para que cualquier sustancia requerida para la operación del equipo, como lubricantes o refrigerantes, no tenga contacto con el fármaco y puedan alterar la calidad especificada.

10.7. Deben existir PNO's para la limpieza y mantenimiento del equipo, en el que se considere los materiales que se deben emplear para la correcta limpieza y mantenimiento de cada uno de ellos. Se debe contar además, con un registro de la limpieza y mantenimiento para cada equipo.

11. Orden maestra de producción

Debe incluir tamaño de lote, nombre o código del producto a producir, nombre y firma de quién elaboró, revisó y aprobó el documento, la fecha, además de los siguientes datos:

11.1. Nombre de cada componente y su cantidad.

11.2. Grado de calidad o especificaciones de cada componente, o ambos.

11.3. Intervalos de las variables del proceso que pueden ser permitidas.

11.4. Rendimiento teórico esperado del producto terminado y en las fases del proceso donde se requiera, incluyendo sus límites máximos y mínimos.

11.5. Descripción completa de cada operación, equipo utilizado en el proceso, controles y precauciones.

11.6. Control de tiempo, cuando proceda.

11.7. Los pasos del proceso en los que se efectúa el muestreo.

11.8. Espacios en blanco que deben ser llenados y rubricados en el momento de efectuar cada una de las operaciones y controles.

12. Orden de producción

La orden de producción para cada lote debe ser copia fiel de la orden maestra de producción y ser verificada para su exactitud, fechada y firmada por personal autorizado, incluyendo adicionalmente lo siguiente:

12.1. Número de lote del producto y de los componentes.

12.2. Fecha y hora en que se realiza cada etapa del proceso de producción.

12.3. Registro de la información requerida en cada etapa del proceso de producción y quién realiza la operación.

12.4. Firma de una segunda persona en las etapas críticas del proceso de producción, asentada en la orden.

12.5. Justificación de ajustes de los componentes y de las variables del proceso.

12.6. Rendimiento obtenido.

13. Expediente de lotes y partidas

13.1. Se debe contar con un expediente para cada lote y partida, que incluya la información relacionada con la producción y control, como lo requiere la orden de producción.

13.2. Los expedientes deben conservarse cuando menos cinco años después de la fecha de producción del fármaco o un año después de su fecha de caducidad o reevaluación, pero en cualquier caso siempre será el tiempo más largo.

14. Procedimientos de control de la producción

14.1. Los procedimientos de control deben contar con PNO's donde se establezca que:

14.1.1. Los procesos de producción deben ser supervisados por personal calificado.

14.1.2. Los controles deben ser llevados a cabo en forma manual o mediante equipo automático el cual debe estar calificado, o en el caso de equipo electrónico debe ser validado.

14.1.3. Se debe identificar el equipo, tuberías, áreas y envases durante todo el proceso de producción.

14.1.4. La manera como deben ser lavados, identificados y almacenados los envases y equipos utilizados en el proceso de producción.

14.1.5. Indiquen las medidas necesarias para prevenir la contaminación cruzada de cualquier producto durante la producción y almacenamiento.

14.1.6. El agua utilizada en el proceso de producción debe ser por lo menos de calidad potable.

14.1.7. Existan registros de los controles a intervalos establecidos dependiendo de cada proceso en particular.

14.2. El producto intermedio y el terminado debe mantenerse en retención temporal o resguardado debidamente identificado hasta que sea dictaminado por la unidad de calidad.

14.3. Los lotes de los productos intermedios y terminados que estén fuera de especificaciones, deben segregarse e identificarse, documentando la razón del dictamen y el destino del material.

14.4. La liberación de los productos intermedios y terminados debe ser realizada por personal de la unidad de calidad antes de su uso o distribución.

14.5. Cualquier desviación significativa en el proceso, en los requerimientos de control o en los rendimientos, dará lugar a una investigación realizada por el personal autorizado y la unidad de calidad, misma que debe extenderse hasta donde sea necesario realizando un informe autorizado por la unidad de calidad que incluya las conclusiones y las acciones a tomar.

15. Envasado y etiquetado del fármaco

15.1. Los recipientes, tapas y otras partes del envase primario que entren en contacto con el fármaco no deben ser reactivos, aditivos, absorbentes o adsorbentes o que alteren de alguna manera la calidad del producto; asimismo, deben proveer protección para evitar su deterioro y contaminación.

15.2. Deben existir PNO's para:

15.2.1. Definir la manera cómo deben ser inspeccionados los envases.

15.2.2. El control de las operaciones de envasado y etiquetado.

15.2.3. Determinar las acciones a seguir para evitar confusiones.

15.2.4. Identificar los pasos a seguir para asegurar que sólo pueden ser distribuidos aquellos productos que cumplan con las especificaciones establecidas.

15.3. Debe existir evidencia documentada de las operaciones de envasado y etiquetado.

15.4. No deben envasarse y/o etiquetarse simultáneamente dos o más productos diferentes en una misma área.

15.5. Las etiquetas excedentes, obsoletas o defectuosas deben ser destruidas, lo cual debe ser documentado.

15.6. La etiqueta de identificación para venta debe contener, además de lo que establece el Reglamento, la siguiente información:

15.6.1. El nombre del producto.

15.6.2. La identificación y domicilio del fabricante y, en su caso, del distribuidor.

15.6.3. Las instrucciones para su conservación (condiciones de almacenamiento).

15.6.4. La fecha de caducidad o reevaluación.

15.6.5. El número de lote.

15.6.6. Las leyendas precautorias o precauciones de manejo, de acuerdo a las características del producto.

15.6.7. Contenido o peso neto.

15.6.8. Número de envase.

16. Controles de laboratorio e inspección

16.1. Los controles de laboratorio e inspecciones deben apoyarse en normas, PNO's o manuales que contengan las especificaciones para garantizar la confiabilidad de sus resultados. Tales controles deben incluir:

16.1.1. Muestreo, métodos de análisis y especificaciones para la dictaminación de materias primas y materiales de envase utilizados en la fabricación, así como para el control del proceso, producto intermedio y terminado. Cuando aplique, estos procedimientos deben establecer la reinspección de materias primas y materiales de envase.

16.1.2. Uso, manejo, almacenamiento y control de reactivos analíticos, soluciones valoradas y sustancias de referencia que cumplan con las especificaciones establecidas.

16.1.3. Uso y registro de calibración de los aparatos de laboratorio e instrumentos de medición.

16.1.4. Emisión de certificados analíticos elaborados en hojas membretadas y firmados por el responsable sanitario.

16.1.5. Validación de métodos analíticos utilizados por la empresa, no farmacopeicos o farmacopeicos que tengan desviaciones frente a la farmacopea de referencia.

16.1.6. Estudios de estabilidad.

16.1.7. Uso de bioterio en caso de que para el control de algún producto terminado se requieran animales de laboratorio. Alternativamente se puede recurrir a los servicios de un laboratorio auxiliar a la regulación sanitaria.

16.1.8. Investigación para las desviaciones o errores en el laboratorio, o ambos.

16.1.9. Criterios para llevar a cabo remuestreos y reanálisis.

16.2. Se deben conservar muestras de retención de cada lote, envasadas e identificadas, conteniendo como mínimo la cantidad necesaria para dos análisis completos.

16.2.1. El almacenamiento de las muestras debe ser congruente con las condiciones que garanticen la estabilidad del producto indicadas en la etiqueta y deben retenerse por lo menos un año después de la fecha de caducidad o reevaluación del fármaco.

16.3. Los registros analíticos de laboratorio deben incluir:

16.3.1. Descripción de la muestra, número de lote y fecha de recepción.

16.3.2. Referencia del método analítico utilizado, además de todos los cálculos y resultados obtenidos.

16.3.3. Relación de reactivos, soluciones, instrumentos, aparatos y sustancias de referencia utilizados en el análisis.

16.3.4. Descripción completa de cualquier modificación o desviación que se presente durante el proceso analítico, las causas de la misma y las acciones a tomar de acuerdo con el PNO correspondiente.

16.3.5. Fecha, nombre y firma de la persona que realizó el análisis y de la segunda persona que realice la verificación.

17. Homogeneizado

17.1. Todo proceso de homogeneización debe realizarse de acuerdo con un PNO específico para cada producto y documentar la operación.

17.2. Los lotes de producto terminado que se utilizan en la preparación de mezclas, deben estar aprobados por la Unidad de Calidad y no haber llegado a su fecha de reanálisis o caducidad.

17.3. Toda mezcla debe homogeneizarse, no debiendo utilizarse lotes de productos cuyo proceso haya sido modificado y no validado.

17.4. El proceso de homogeneización debe ser validado.

17.5. La mezcla obtenida debe:

17.5.1. Cumplir con las especificaciones del producto.

17.5.2. Tener un código de control que permita la rastreabilidad de los lotes de donde proviene.

17.6. Tener una fecha de caducidad o reevaluación que tome como base la correspondiente al lote más viejo utilizado en la mezcla.

17.7. No podrán realizarse homogeneizaciones de lotes que no cumplan especificaciones, remanentes de producto o de muestras para obtener un nuevo lote para venta.

18. Recuperación, reproceso y retrabajo

Los disolventes, materias primas, productos intermedios y productos terminados, son susceptibles de recuperarse de acuerdo con un PNO. Si están fuera de especificaciones podrán ser sometidos a reproceso o retrabajo, para que cumplan con los requisitos del proceso donde se vayan a incorporar, requiriéndose en todos los casos una orden de fabricación específica. Se pueden reprocesar, recuperar o retrabajar:

18.1. Disolventes y catalizadores.

18.2. Materias primas, producto intermedio o terminado que no cumple con sus especificaciones.

18.3. Producto terminado que ha sido alterado en sus especificaciones durante su manejo o almacenamiento, o ambos.

18.4. Producto terminado rechazado por el cliente por no cumplir con sus especificaciones.

18.5. Producto obtenido de aguas madres o cosechas posteriores, o ambas.

18.6. Aguas madres en cuyo caso:

18.6.1. Deben existir los PNO's en los que se consideren las actividades a seguir para el manejo y control de las aguas madres y cosechas posteriores.

18.6.2. Se pueden utilizar incorporándolas en la etapa correspondiente del proceso o ser procesadas por separado para obtener cosechas posteriores las cuales deben cumplir las especificaciones establecidas y las operaciones se registrarán en la orden de fabricación correspondiente.

18.6.3. Podrán ser procesadas por separado para la recuperación de materia prima o producto intermedio, siempre que cumplan con sus especificaciones.

18.7. El remanente del producto adherido, debe contar con un PNO para su manejo que considere como mínimo lo siguiente:

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

18.7.2. Que en ningún caso se podrán utilizar estos remanentes para integrar o integrarse directamente al producto terminado.

18.7.3. La disposición final de los remanentes, si aplica.

18.7.4. La rastreabilidad de cada uno de los remanentes.

19. Control de almacenamiento y distribución

19.1. Materias primas

19.1.1. Deberán contar con un PNO en donde se indique que debe asignarse un número de lote y manejarse de un modo ordenado, limpio y seguro.

19.1.2. El manejo del inventario de materia prima debe llevarse a cabo bajo el sistema de primeras entradas-primeras salidas.

19.1.3. Deben mantenerse en resguardo (cuarentena) hasta que hayan sido dictaminadas por la unidad de calidad.

19.1.4. Se deben recibir los envases previamente inspeccionados de acuerdo al PNO correspondiente.

19.1.5. Las materias primas rechazadas deben ser segregadas y manejadas de acuerdo con un PNO.

19.2. Producto terminado.

19.2.1. El manejo del producto terminado debe contar con un PNO en donde se indiquen las condiciones bajo las cuales se deben almacenar y transportar los fármacos para que no se altere su calidad.

19.2.2. El control de almacenamiento de producto terminado, debe incluir un sistema de primeras entradas-primeras salidas.

19.2.3. Debe existir un registro de almacenamiento y distribución, que contenga como mínimo: nombre y domicilio del consignatario, orden de compra o equivalente con nombre del fármaco, cantidad embarcada, fecha y número de lote.

19.2.4. Los registros deben conservarse por un periodo de cuando menos un año después de la distribución total del producto o hasta un año después de la fecha de caducidad o reevaluación, pero en cualquier caso siempre será el tiempo más largo.

20. Validación

20.1. Los procesos deben ser validados con base en protocolos que tomen en cuenta las etapas críticas de fabricación del fármaco, equipo, condiciones de operación, limpieza, instalaciones y personal.

20.2. El grado y alcance de la validación dependerá de la naturaleza y complejidad del producto y proceso involucrado.

20.3. Los equipos de fabricación deben ser calificados de acuerdo con protocolos que tomen en cuenta su diseño, construcción, instalación y operación.

20.4. La documentación relativa a los estudios de validación debe estar completa, ordenada y disponible, incluyendo la evidencia que demuestre la confiabilidad, reproducibilidad y efectividad de las etapas críticas del proceso.

20.5. Debe existir un sistema de control de cambios que regule las modificaciones que puedan afectar la calidad del producto o la reproducibilidad del proceso, o ambos, para que en su caso se efectúe la revalidación.

21. Devoluciones y quejas

21.1. Debe existir un PNO para el manejo de devoluciones y quejas que considere:

21.1.1. Los productos devueltos deben ser identificados como tales y colocados en un área específica. Estos productos se deben reanalizar, reprocesar, retrabajar o destruir, cuando existan dudas sobre su calidad o integridad. En cualquier caso se debe garantizar que cumple con todas sus características y especificaciones.

21.1.2. El registro de los productos devueltos, indicando la cantidad, número de lote, fecha y destino final del producto.

21.1.3. La investigación de las causas o motivos de cada devolución y su debida documentación.

21.1.4. La atención de todas las quejas.

21.1.5. La definición de las acciones a realizar respecto a la queja.

21.1.6. El archivo o sistema que permita la rastreabilidad de las quejas.

21.1.7. La conservación del registro de las devoluciones y quejas cuando menos cinco años después de que el fármaco fue fabricado o un año después de la fecha de caducidad o reevaluación considerando siempre el periodo más largo.

22. Destrucción y disposición final de residuos

22.1. Debe existir un PNO para la destrucción y disposición final de los residuos.

23. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta Norma no es equivalente a ninguna norma internacional o mexicana.

24. Bibliografía

24.1. Ley General de Salud. 1997.

24.2. Reglamento de Insumos para la Salud. 1998.

24.3. Ley Federal sobre Metrología y Normalización. 1997.

24.4. Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización. 1999.

24.5. Ley General del Equilibrio Ecológico y la Protección al Ambiente. 1988.

24.6. Ley Federal del Trabajo. 1998.

24.7. NMX-CC-001-1995-IMNC, Administración de calidad y aseguramiento de calidad-Vocabulario.

24.8. NMX-CC-002/1-1995-IMNC-(ISO-9000-1), Sistemas de calidad. Gestión de calidad. Guía para la selección y el uso de normas de aseguramiento de calidad.

24.9. NMX-Z-13-1977, Guía para la redacción, estructuración y presentación de las normas oficiales mexicanas.

24.10. CIPAM-CPFEUM, Guía de Buenas Prácticas de Manufactura para la Fabricación de Farmoquímicos. 2a. Edición, México, 1993.

25. Observancia de la Norma

La verificación y vigilancia en la aplicación de la presente Norma corresponde a la Secretaría de Salud.

26. Vigencia

Esta Norma Oficial Mexicana entrará en vigor a los 180 días naturales siguientes a su publicación en el **Diario Oficial de la Federación**, a excepción de las disposiciones contenidas en el apartado 20, que entrarán en vigor a los 270 días naturales siguientes a su publicación.

Atentamente

México, D.F., a 4 de octubre de 2000.- El Subsecretario de Regulación y Fomento Sanitario, **Javier Castellanos Coutiño**.- Rúbrica.