



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Facultad de Ingeniería

“El Ingeniero Industrial como Analista
de Validación en la Calificación de
Equipos de una Planta Farmacéutica”

**INFORME DE ACTIVIDADES
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
INGENIERA INDUSTRIAL**

PRESENTA:

ANA ELISA RAMÍREZ CORNEJO



Directora de Informe:
M.I. Silvina Hernández García

Ciudad Universitaria
México, D.F. 2008

Alguna vez soñé con este día y ese sueño alimento una parte de mi vida, había estado esperando que el sueño se hiciera realidad por varios años y ahora todos esos años de esfuerzo y dedicación se han vuelto solo un decimal y el sueño se ha vuelto realidad, este día cambiará mi vida por completo y dará paso a nuevos sueños que llenaran de sentido mi vida nuevamente.

Gracias:

A la Facultad de Ingeniería de la UNAM y a mis profesores, que contribuyeron en este sueño y por que su enseñanza esta dentro y fuera del salón de clases.

A mis papás Pedro y Susana, hoy también se cumple un sueño para ustedes. Mi corazón siente tantas cosas al escribir estas palabras, no cabe tanta felicidad aquí dentro, gracias por darme el regalo más grande de mi vida que pueda existir en el mundo, que es su amor. Gracias por todo, porque sin ustedes y sin su apoyo mis sueños no se volverían realidad. Gracias, porque sin ustedes no seria lo que soy. Todos mis sueños que se convirtieron en realidad se los debo a ustedes. Quisiera decirles tantas cosas, que el cielo no me alcanzaría para escribir. Los amo. Mamá siéntete orgullosa porque este logro es todo tuyo.

A la familia que forma mi Hermano Felipe, su esposa Verónica y dos niños maravillosos que quiero mucho y que son mis pequeños ángeles, mis sobrinos, María Emilia y Pedro Antonio, porque solo basta una sonrisa para que llenen mi vida de alegría. Nunca dejen de soñar porque algún día logran sus sueños. Gracias Familia Ramírez Gómez.

A mi hermano Renato, porque a pesar de nuestras diferencias sabemos que nos queremos y siempre estamos ahí el uno para el otro, y a Irma, por ser parte también de esta familia.

A mi hermano Ernesto, sabes todo lo que quiero expresarte y que no alcanza solo unas cuantas líneas, y te lo digo en estas tres palabras: te quiero muchísimo, gracias por estar conmigo en todo momento y darme una lección día a día con tu fortaleza; te mereces lo mejor y más.

Gracias hermanos por todo su apoyo y cariño, cada día aprendo cosas de ustedes, son un gran ejemplo a seguir, pero sobre todo gracias por ser mis mejores amigos.

A la Familia Cornejo y a la Familia Ramírez, todos los integrantes de estas dos grandes familias tenemos una parte desconocida que cuando sale a la luz puede hacer grandes cambios. Con especial agradecimiento a mi tía Ana María Cornejo Muñoz, no hay mejor aliento al corazón que unas palabras sinceras de cariño y apoyo, gracias por brindármelas siempre.

A mis amiguetas, las mejores amigas que puedan existir, Gabriela, Bettina, Rita e Irased; porque ustedes mas que amigas son mis hermanitas, gracias por compartir conmigo tantos momentos inolvidables, puedo recordar el día en que nos conocimos; no imagino lo que el destino tenga planeado para nosotras, pero se que venga lo que venga, estaremos juntas. Gracias por haberse cruzado en mi camino y por hacer mi vida más simple. Las quiero “brujas”.

Con cariño a Miguel Sam, por estar conmigo en las etapas importantes de mi vida, eres muy especial porque hiciste una diferencia en mí. No importa que tan lejos o cerca estén las estrellas, lo que importa es que tan importante es para ti su brillo, gracias por llenar mi vida de luz.

A todos mis amigos, a esas personitas que he conocido y brindaron su verdadera amistad, por estar ustedes ahí mi estancia en la Facultad fue maravillosa, ustedes saben quienes son. Todos los días se conocen personas nuevas, pero no todas llegan a ser tus verdaderos amigos, gracias también a las novartinas Teresa y Leticia. Si los amigos son un tesoro, me considero la persona más rica del mundo.

Alguna vez la vida me puso pruebas y aprendí de ellas, doy gracias a Dios por estar aquí este día, por estar viva. El corazón no muere cuando deja de latir, el corazón muere cuando los latidos dejan de tener sentido y hoy mis latidos tienen mas sentido y fuerza que nunca. Hay que tratar de ser feliz, si consideramos todas las probabilidades de que sucedan cosas inesperadas en cada segundo de nuestra frágil existencia.

Ana Elisa Ramírez Cornejo



Índice

1. Descripción de la Empresa	¡Error! Marcador no definido.
1.1 Antecedentes de la Industria Farmacéutica.	¡Error! Marcador no definido.
1.2 Nuestra Empresa	¡Error! Marcador no definido.
1.2.1 Historia	¡Error! Marcador no definido.
1.2.2 Organización.....	¡Error! Marcador no definido.
1.2.3 Misión	¡Error! Marcador no definido.
1.2.4 Visión	¡Error! Marcador no definido.
1.2.5 Valores y Actitud.....	¡Error! Marcador no definido.
1.2.6 Responsabilidad Social	¡Error! Marcador no definido.
2. El área de Validación y Metrología	¡Error! Marcador no definido.
2.1 Ubicación dentro del organigrama.....	¡Error! Marcador no definido.
2.2 Misión del puesto.....	¡Error! Marcador no definido.
3. Actividades que desarrolla el Analista de Validación en la Calificación de Equipos	¡Error! Marcador no definido.
3.1 Documentación de la Calificación de Equipos	¡Error! Marcador no definido.
3.2 Procedimiento propuesto para la ejecución de Protocolos y Reportes de Calificación de Operación y Desempeño y, Suplementos de Calificación de Desempeño en la Calificación de Equipos.....	¡Error! Marcador no definido.
3.3 Procedimiento Propuesto para la Actualización de Programas de Calificación de Equipos	¡Error! Marcador no definido.
3.4 Elaboración del Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) para la Calificación de Equipos	¡Error! Marcador no definido.
4. Concepto propuesto de Calificación de Equipos	¡Error! Marcador no definido.
4.1 Documentación	¡Error! Marcador no definido.
4.2 Equipos	¡Error! Marcador no definido.
5. Comentarios Finales.....	¡Error! Marcador no definido.
6. Conclusiones.....	¡Error! Marcador no definido.
7. Referencias y Bibliografía	¡Error! Marcador no definido.



8. Anexo ¡Error! Marcador no definido.

1. Descripción de la Empresa

1.1 Antecedentes de la Industria Farmacéutica

La industria farmacéutica es una industria desarrollada, compleja que integra redes de conocimiento científico y técnico, una importante capacidad de manufactura especializada y, vastos sistemas de comercialización y distribución; tiene así mismo, una indudable función social ya que contribuye a mejorar la salud de las personas y por lo tanto, coadyuva a elevar su calidad de vida.

En México, los principales participantes en el sector farmacéutico son empresas internacionales mayoritariamente. Durante las últimas dos décadas, la industria farmacéutica mundial ha enfrentado transformaciones aceleradas: fusiones, multiplicación de alianzas, crecimiento en el gasto dedicado a la investigación y desarrollo, etc.

La industria farmacéutica es uno de los más importantes elementos de los sistemas de asistencia sanitaria de todo el mundo; está constituida por numerosas organizaciones públicas y privadas dedicadas al descubrimiento, desarrollo, fabricación y comercialización de medicamentos para la salud no solamente humana, también la salud animal.

Es un sector dedicado a la fabricación y preparación de productos químicos medicinales para la prevención o tratamiento de las enfermedades. Algunas empresas del sector fabrican productos químicos farmacéuticos a granel (producción primaria), y todas ellas los preparan para su uso médico mediante métodos conocidos colectivamente como producción secundaria. Entre los procesos de producción secundaria, altamente automatizados, se encuentran la fabricación de fármacos dosificados, como pastillas, cápsulas o sobres para administración oral, soluciones para inyección, cremas y pomadas, óvulos y supositorios.

El fundamento de esta industria es la investigación y desarrollo de medicamentos para prevenir o tratar las diversas enfermedades y alteraciones, con el fin de introducir nuevos tratamientos mejorados. Gracias a los modernos avances científicos y tecnológicos, se pueden acelerar los descubrimientos y desarrollos de productos farmacéuticos innovadores dotados de mejor actividad terapéutica y menos efectos secundarios.

Algunas de las compañías farmacéuticas trabajan tanto en los mercados nacionales como en los internacionales. En todo caso, sus actividades están sometidas a normas y políticas aplicables al desarrollo y aprobación de fármacos, la fabricación y control de calidad, la comercialización y las ventas.



Existen diferencias fundamentales entre las grandes organizaciones dedicadas a una amplia gama de actividades de descubrimiento y desarrollo de fármacos, fabricación y control de calidad, comercialización y ventas y, otras organizaciones más pequeñas que se centran en algún aspecto específico. Aunque la mayor parte de las compañías farmacéuticas multinacionales participan en todas las actividades descritas anteriormente, suelen especializarse en algún aspecto en función de diversos factores del mercado nacional.

La industria farmacéutica requiere la inversión de grandes capitales debido a los gastos asociados a la Investigación y Desarrollo (I+D), la autorización de comercialización, la fabricación, la garantía y el control de calidad, la comercialización y las ventas.

Se han adoptado reglamentos aplicables al desarrollo, realización y la autorización de comercialización de los fármacos, en los cuales se establecen requisitos estrictos de buenas prácticas de fabricación que garantizan la integridad de las operaciones industriales y la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos.

La mayor parte de este tipo de empresas tiene carácter internacional y poseen filiales en muchos países. El sector, tecnológicamente muy adelantado, da ocupación a muchos licenciados universitarios, como biólogos, bioquímicos, químicos, ingenieros, microbiólogos, farmacéuticos, farmacólogos, médicos, etc. Estos profesionales trabajan en investigación y desarrollo, producción, control de calidad, marketing, representación médica, relaciones públicas o administración general, así como en una inmensa cantidad de áreas para poder crear y comercializar (entre otras cosas) medicamentos que mejoraran la calidad de vida de las personas que así lo requieran.



1.2 Nuestra Empresa

1.2.1 Historia

Esta empresa surge a raíz de la fusión de tres compañías, todas ellas establecidas en Basilea en Suiza.

En 1758 comienza su actividad GEIGY, dedicada al comercio de productos químicos, tintes y medicamentos.

En 1859 nace CIBA, centrada en la producción de tintes para seda.

En 1886 se establece SANDOZ en el sector químico como productora de tintes.

En 1970 se produce la fusión de CIBA y GEIGY.

Y finalmente llegamos a la que fue considerada la mayor fusión de la historia, dentro del sector. El 7 de marzo de 1996, fruto de la fusión de SANDOZ y CIBA-GEIGY, nace NOVARTIS, compañía líder mundial en el cuidado de la salud. Contando con toda experiencia, pero con una nueva identidad ante la necesidad de proyectos en un mercado altamente cambiante NOVARTIS, palabra que proviene del latín y que significa “Nuevas habilidades”, quien se ha desarrollado hasta llegar a ser una empresa concentrada en el cuidado de la salud.

La empresa surge legalmente el 20 de diciembre de 1996 con el compromiso de mejorar el bienestar y la calidad de vida de las comunidades de su entorno, así como de lograr respuestas para las urgencias esenciales de la humanidad: salud, alimentos y nutrición.

Desde su creación, el foco de los nuevos productos se evidencia con el desarrollo de medicamentos enfocados al cáncer, leucemia, asma, etc. Durante los diez años de existencia.

La casa matriz se encuentra en la ciudad de Basilea, en Suiza, se tiene presencia a nivel mundial en 140 países en los que colaboran alrededor de 81,400 personas comprometidas con el bienestar de las personas.

A continuación se presentan los países en los que la Empresa tiene presencia, indicándose con el círculo sombreado los 10 países considerados más importantes.



Esta empresa, es una de las principales compañías generadoras de productos para la salud humana, la salud animal y la nutrición infantil; además de ser líderes mundiales en la investigación y el desarrollo de productos y servicios, destinados a proteger y mejorar el cuidado de la salud y el bienestar de las personas.

Se caracteriza por ser una empresa pionera en la innovación científica y tecnológica, respondiendo de manera creativa y con los más altos estándares de calidad a las expectativas de sus clientes, empleados, accionistas, beneficiarios y, a las comunidades en las que se vive y trabajan.

1.2.2 Organización

La Empresa, en su mínima expresión, cuenta con dos grandes divisiones:

a. Pharmaceuticals






El mayor de todos y centro de las actividades, que actualmente representa más del 60% de las ventas del grupo, en esta área se cuenta con las siguientes Unidades de Negocio:

a.1 Cuidado Primario

Comercializa medicamentos de nueva generación optimizando al máximo su ciclo de vida, asegurando una rápida penetración en el mercado y un crecimiento rápido y sostenible con la maximización de su rentabilidad.

Con las innovaciones en terapias líderes en el mercado, el mejor portafolio de nuevas moléculas para soluciones tanto a las nuevas como a las viejas enfermedades a las que aún no se les encuentra cura.

Esta unidad de negocio incluye diferentes líneas terapéuticas como son:

-  Cardiovascular
-  Dermatología
-  Gastroenterología
-  Enfermedades respiratorias
-  Sistema Nervioso Central

a.2 Oncología

Área en la que se destinan grandes recursos en investigación y desarrollo para la lucha en contra del cáncer en sus distintas manifestaciones.

a.3 Transplantes e Inmunología

Gracias a quienes podemos brindar esperanza de vida a los miles de seres humanos que han recibido un órgano trasplantado y cuyo organismo acepta apoyado por nuestros tratamientos, contando con la experiencia de más de 21 años. En este momento es la compañía con el mejor y más completo portafolio de trasplantes en el mundo.

a.4 Oftálmicos

Que pone a disposición de médicos y pacientes las terapias más modernas e innovadoras para el cuidado de la salud visual.

a.5 Productos Maduros

La responsabilidad de los productos maduros se centra en extender el ciclo de vida de los productos con más tiempo en la compañía.

Esta unidad de negocio maneja productos de muchas áreas terapéuticas entre las que se destacan antiinflamatorios, analgésicos, terapia de reemplazo hormonal, además de tratamientos para la osteoartritis de rodilla y dolores agudos.

b. Consumer Health

Esta área pone a disposición de la comunidad mundial, productos dedicados a prevenir y mantener la Salud del Consumidor, a través de:

b.1 Ciba Vision

Ana Elisa Ramírez Cornejo

El Ingeniero Industrial como Analista de Validación en la Calificación de Equipos de una Planta Farmacéutica. Informe de actividades desarrolladas.

Se dedica a la fabricación y comercialización de lentes de contacto y soluciones para estas. En el ámbito mundial es una compañía con el portafolio más completo, pues ofrece tres líneas: lentes de contacto formulados, lentes de contacto cosméticos y soluciones para lentes de contacto; además de manejar una línea de lentes fáquicos (intraoculares), especialmente creados para cirugía. La misión de esta sección de la empresa es desarrollar productos de alta calidad que permitan ser los líderes del mercado y brindar a nuestros clientes una excelente salud visual.

b.2 OTC (Over-the-Counter Medicines)

Conocido también como medicinas que se consiguen en el mostrador y no requieren recetas médicas, produce y mercadea productos para diagnósticos, la prevención y tratamiento de enfermedades y dolencias comunes leves de fácil autodiagnóstico y automedicación responsable, para mejorar la salud general y el bienestar de las personas.

b.3 Salud animal

La misión de esta sección es atender, satisfacer las necesidades de ganaderos, avicultores, porcicultores y médicos veterinarios, con un elevado grado de innovación y compromiso con los resultados; protegiendo la salud de las mascotas y de los animales para la producción de alimentos.

1.2.3 Misión

Añadir valor a los productos y servicios que ofrece a pacientes y consumidores. Tener un impacto en sus vidas y descubrir, desarrollar y comercializar exitosamente, productos innovadores que curen enfermedades y mejoren su calidad de vida. Proporcionar a sus accionistas, el rendimiento que refleje nuestro desempeño sobresaliente, así como dar a conocer la reputación de empresa que cuenta con un emocionante lugar de trabajo, donde las personas pueden alcanzar sus ambiciones profesionales y donde se motiva a la creatividad.

“Mejoramos vidas, Prolongamos vidas, Salvamos vidas”

1.2.4 Visión

Aspirar a construir la organización de investigación más innovadora y competitiva a través de una amplia cartera de productos comprometida con la salud de las personas.

1.2.5 Valores y Actitud

Enfoque a Resultados:

- Se puede confiar en que superará con éxito las metas establecidas.
- Se desempeña mejor que la competencia.
- Se empuja a si mismo y a los demás hacia resultados.

Orientación al cliente y a la Calidad:

- Otorga máxima prioridad a la satisfacción del cliente.
- Escucha a sus clientes y crea soluciones para las necesidades no satisfechas de los clientes.
- Establece relaciones efectivas con los clientes, ganándose su confianza y respeto.

Innovación y Creatividad:

- Continuamente propone ideas nuevas y únicas.
- Cuestiona la manera habitual de hacer las cosas; no se conforma con la primera idea que funcione.
- Reúne y combina elementos aparentemente desconectados para lograr resultados.

Competencia

Posee los conocimientos y habilidades funcionales y, técnicas para desempeñarse exitosamente en su trabajo.

Liderazgo:

- Establece una dirección clara y fija objetivos de gran alcance.
- Alinea y motiva a sus colaboradores hacia objetivos comunes.
- Liderea los valores y comportamientos de la empresa. Recompensa y alienta los comportamientos adecuados y corrige los que no van de acuerdo con la empresa.

Rapidez / Orientación a la acción / Iniciativa / Simplicidad:

- Está orientado a la acción y lleno de energía para enfrentar retos.
- Es decisivo, aprovecha las oportunidades y se asegura que las implementaciones sean rápidas.
- Se esfuerza por lograr la simplicidad y la claridad. Evita la “burocracia”.

Autoridad / Responsabilidad:

- 📄 Establece objetivos de rendimiento claros y un campo de acción bien definido de acuerdo a sus responsabilidades.
- 📄 Define claros y flexibles procesos de involucración. Lo que significa involucrar a la persona adecuada en la situación correcta en el momento preciso.
- 📄 Sabe aprovechar al máximo la diversidad de los miembros de su equipo para lograr mayores éxitos empresariales.
- 📄 Comparte las consecuencias de los resultados con todos los involucrados.

Compromiso / Autodisciplina:

- 📄 Da apoyo total e implementa las decisiones tomadas.
- 📄 Se compromete al 100% para lograr los objetivos acordados (lucha por conseguir lo casi-imposible).
- 📄 Persigue las metas definidas con urgencia para alcanzarlas. No se rinde ante los obstáculos.

Respeto Mutuo / Sinceridad / Confianza / Integridad / Lealtad:

- 📄 Trata a los demás con respeto y confianza.
- 📄 Actúa y se comporta de acuerdo con lo que se dice.
- 📄 Se comporta con honestidad y confianza en todas las facetas de su vida y es un ejemplo de conducta ética.
- 📄 Es confiable, admite sus propios errores y no actúa con falsedad en beneficio propio.

Comunicación Abierta / Colaboración / Empatía

- 📄 Se comunica de manera abierta, clara, completa, consistente y en el momento adecuado.
- 📄 Escucha eficazmente e invita a la respuesta.
- 📄 Se preocupa genuinamente por las personas y demuestra empatía.
- 📄 Le gusta trabajar en equipo.

Todas las características descritas anteriormente, correspondientes a los “Valores y Actitud NOVARTIS”, deben de estar íntimamente relacionadas con cada uno de los asociados de la empresa, es por eso que el Analista de validación debe de sentirse identificado con cada uno de los puntos descritos en este punto, los cuales se pueden resumir en la figura 1, que a continuación se presenta.



Figura 1

1.2.6 Responsabilidad Social

Reúne las iniciativas de apoyo a las comunidades en materia de responsabilidad social empresarial.

Busca contribuir al desarrollo del país mediante acciones sociales en los campos de la salud, la educación, nutrición y cultura.

Cuenta con el compromiso de la gente: los programas sociales de la empresa cuentan con la participación activa de sus asociados.

2. El área de Validación y Metrología

2.1 Ubicación dentro del organigrama

Es importante conocer en primera instancia la ubicación del área de Validación y Metrología dentro de la organización, correspondiente a Operaciones Farmacéuticas (Pharmaceuticals Operations), área en la cual se llevan a cabo las actividades que se describirán a lo largo de este trabajo. Por lo que en la figura 2, se presenta el organigrama.

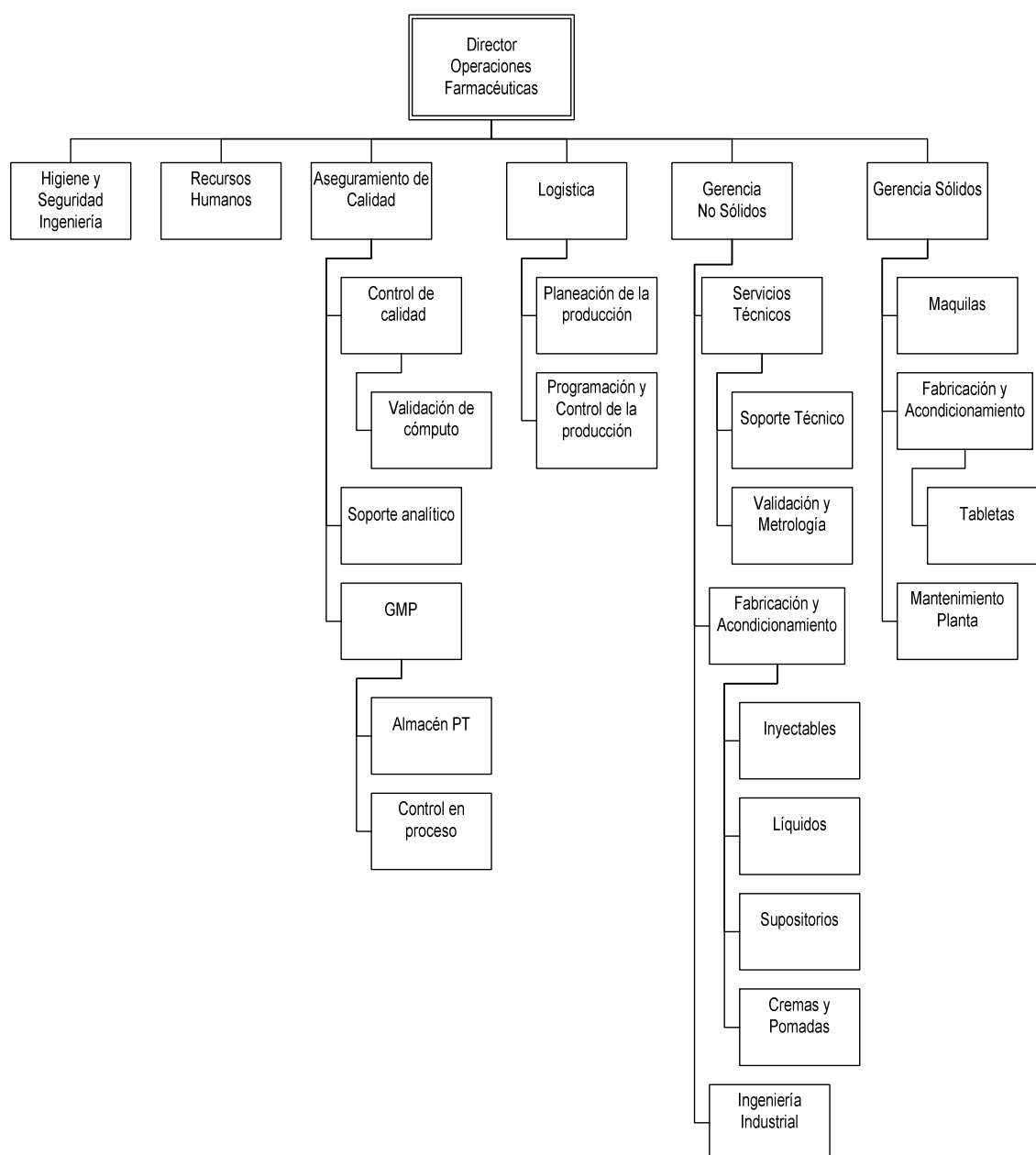


Figura 2

Como se observo en la figura 2, el Área de Validación y Metrología depende directamente de Servicios Técnicos, a su vez, Validación y Metrología cuenta con un organigrama interno, el cual se presenta en la figura 3. En este organigrama, se muestra de forma sombreada, la ubicación del Analista de Validación encargado de la Calificación de Equipos.

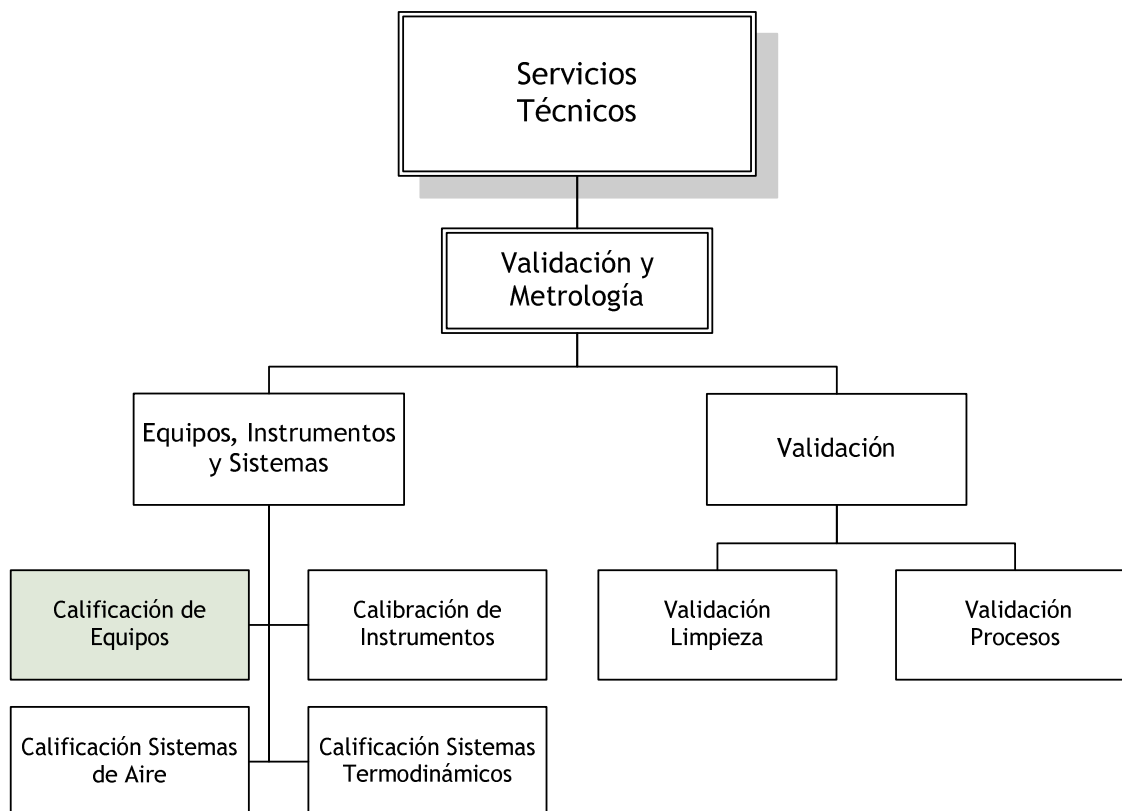


Figura 3

2.2 Misión del puesto

El *Analista de Validación y Metrología* es el encargado de verificar y documentar, mediante la ejecución de los procedimientos establecidos, que los equipos, instalaciones y sistemas utilizados en los diferentes procesos, tanto de fabricación como de acondicionamiento de la planta, operan consistentemente de acuerdo a las especificaciones establecidas.

Es importante mencionar que el Ingeniero Industrial posee aptitudes y habilidades necesarias para su desarrollo como profesional ético, que le permiten actuar con responsabilidad y con vocación de servicio a la sociedad e integrarse a grupos multidisciplinarios, en un ámbito de productividad, calidad y competitividad.

Es por lo anterior que dentro de la empresa, el *Analista de Validación y Metrología* tiene que poseer un conjunto de conocimientos, habilidades,



comportamientos y motivaciones; lo que se le conoce con el nombre de *competencias*.

Por lo tanto, el Ingeniero Industrial como *Analista de Validación y Metrología*, deberá de poseer en general, para las actividades desarrolladas dentro del puesto mencionado, las siguientes competencias, las cuales se presentan en la figura 4, con la finalidad de poder desarrollarse de una manera óptima, de acuerdo a las necesidades que se presenten en el transcurso de la ejecución de las actividades asignadas, las cuales se describirán más adelante en el capítulo 3.

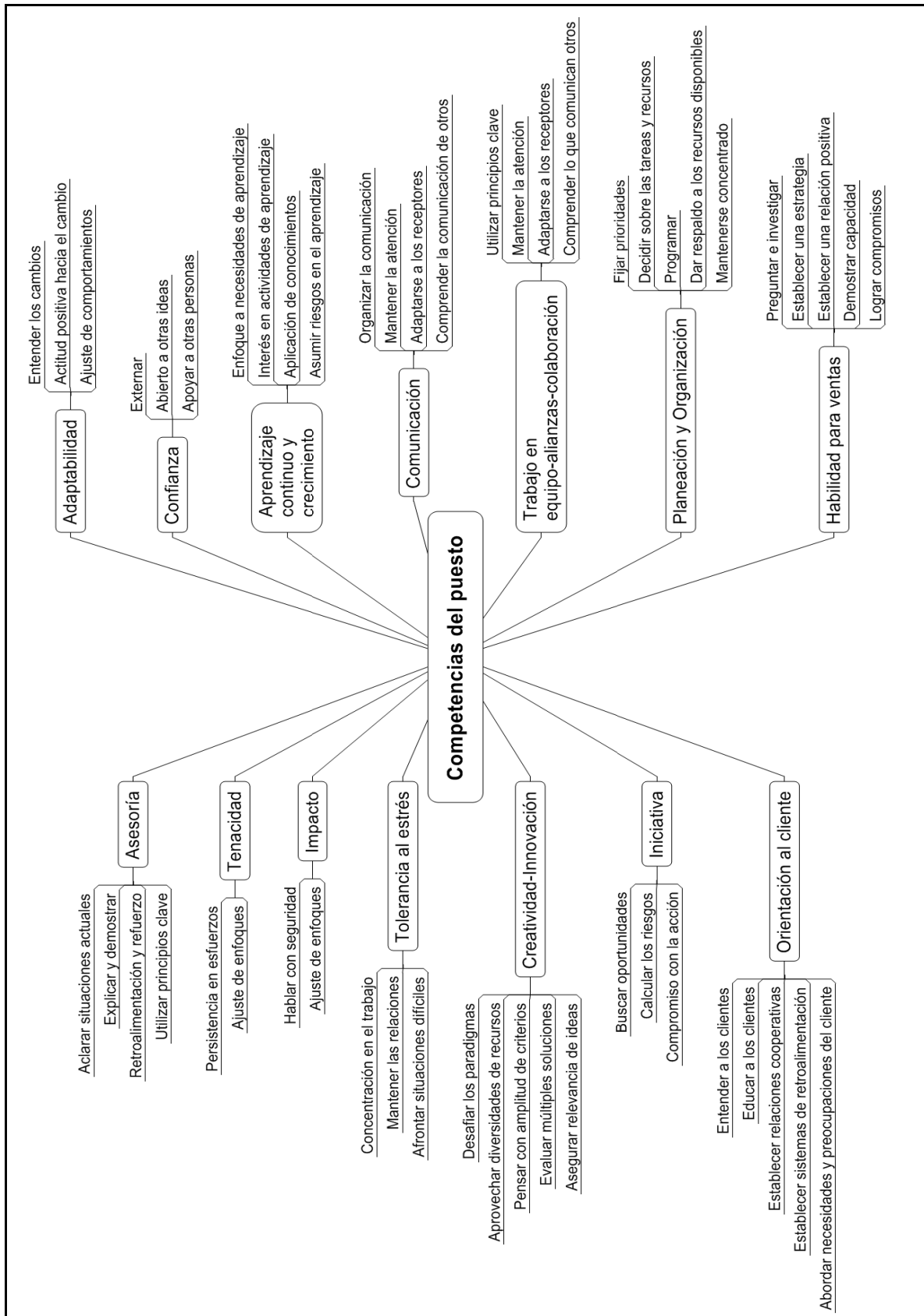


Figura 4

3. Actividades que desarrolla el Analista de Validación en la Calificación de Equipos

Antes de iniciar con la descripción de actividades correspondientes desarrolladas para la **Calificación de Equipos**, se mencionarán algunas definiciones importantes.

Calificación.

Es un procedimiento documentado que demuestra que un elemento de un equipo o proceso está diseñado, instalado y opera de manera apropiada de acuerdo con especificaciones y criterios de aceptación preestablecidos.

Calificación de Operación.

Es la verificación documentada de que un equipo o un sistema de equipos, opera de acuerdo con las especificaciones y criterios de aceptación preestablecidos.

Calificación de Desempeño.

Es la evidencia documentada de que un método analítico, la etapa de un proceso global integrado, se desempeña para lo que fue diseñado, y que produce un resultado, producto semiterminado o terminado que consistentemente cumple las especificaciones de los requerimientos predefinidos. Es muy importante que los criterios de aceptación para cada parámetro a evaluar sean claros y específicos.

Protocolo de Validación.

Es un plan escrito, el cual es revisado y aprobado antes de su ejecución, para la evaluación de un proceso, sistema o equipo.

El protocolo define los parámetros a evaluar, de los criterios de aceptación, las características del producto y los equipos de producción.

Reporte de Validación.

Es la evidencia documentada de los resultados obtenidos durante la calificación, conforme a los criterios de aceptación establecidos en el protocolo de validación. Forman la base para la documentación de que el proceso se desempeña tal como se espera de acuerdo al diseño. Este documento es revisado y aprobado después de su ejecución, con base a los resultados obtenidos y a las conclusiones planteadas.

Suplemento de Calificación de Desempeño.

Es la evidencia documentada de los resultados obtenidos durante la calificación de desempeño, conforme a los criterios de aceptación, establecido en el protocolo de validación para la parte de calificación de desempeño. Forman la base para la documentación de que el proceso se desempeña tal como se espera de acuerdo al diseño; es el plan escrito el cual

es revisado y aprobado después de su ejecución, con base a los resultados obtenidos y a las conclusiones planteadas.

Validación.

Es 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.

Procedimiento Normalizado de Operación (PNO).

Es el documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación e incluye: objetivo, alcance, responsabilidad, desarrollo del proceso y referencias bibliográficas.

Producción.










Son las operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel.

Acondicionamiento.

Son las operaciones necesarias por las que un producto a granel debe pasar para llegar a su presentación como producto terminado.

Descripción General de Actividades.

De una manera muy breve y general, el *Analista de Validación y Metrología* es el encargado de:

-  Realizar los Protocolos, Reportes y Suplementos de Calificación de Operación y/o Desempeño.
-  Coordinar y/o realizar las tareas con los colaboradores y departamentos apropiados, de acuerdo a las pruebas necesarias a realizar que se describen en los protocolos.
-  Realizar las pruebas correspondientes, de acuerdo a lo indicado en el protocolo y en el reporte.
-  Reunir los resultados finales obtenidos en las pruebas, para su análisis y conclusión.
-  Realizar los Reportes de Calificación de Operación y Desempeño, o en su caso, el Suplemento de Calificación de Desempeño, incorporando en cada punto a evaluar, los resultados finales obtenidos e indicando sus respectivas observaciones y conclusiones.
-  Verificar que las pruebas requeridas en el Protocolo se concluyan.
-  Archivar el Protocolo y Reporte de Calificación de Operación y Desempeño, así como los suplementos de Calificación de Desempeño, en las carpetas correspondientes ubicadas en el área de Validación y Metrología, de acuerdo a lo descrito en los PNO's correspondientes.
-  Realización de PNO's, relacionados con la Calificación de Operación y Desempeño de equipos.
-  Actualización de programas de Calificación de Equipos.

Todas las actividades anteriormente mencionadas, están supervisadas por el *Supervisor de Validación y Metrología* quien es el que:

- ▣ Verifica que se sigan las instrucciones señaladas en el protocolo y en el reporte, para garantizar la correcta calificación de operación y/o desempeño de los equipos.
- ▣ Verifica que se lleve a cabo la revisión de los documentos, por el personal de los departamentos apropiados.

3.1 Documentación de la Calificación de Equipos

El **Protocolo de Calificación** es un plan escrito, que establece como se llevará a cabo una Calificación, es en donde se establecen los parámetros, operaciones unitarias a evaluar, los criterios de aceptación de cada una de las pruebas a realizarse en el equipo en cuestión.

Por su parte el **Reporte de Calificación** es el plan escrito en donde se establecen los resultados obtenidos de cada una de las pruebas realizadas (correspondientes a cada una de las operaciones unitarias), mismas que fueron especificadas en el Protocolo de Calificación de Operación y Desempeño.

En el caso del **Suplemento de Calificación de Desempeño** corresponde a un documento, en donde se presentan los resultados obtenidos de las pruebas de desempeño realizadas para cada operación unitaria que entrega el equipo; en este plan, se toma como base el protocolo y el reporte correspondiente a Calificación de Desempeño.

Los documentos mencionados (Protocolos y Reportes de Calificación de Operación y Desempeño y, Suplementos de Calificación de Desempeño) forman la base para la documentación requerida por el equipo.

Cabe mencionar, que en la Calificación de Operación, tiene por objetivo, demostrar que los aspectos operativos del equipo funcionan adecuadamente, mientras que en la Calificación de Desempeño, tiene por objetivo demostrar que el equipo cumple las especificaciones establecidas anteriormente para cada una de sus operaciones unitarias.

El propósito de los Protocolos y Reportes de Calificación de Operación y Desempeño, tanto como los Suplementos de Calificación de Desempeño es proporcionar la verificación documentada de que todos los aspectos de operación y desempeño de los equipos a calificar, se apegan a las recomendaciones del fabricante, así como, a las condiciones de seguridad de la compañía, propósitos de diseño y requerimientos de usuario.

A continuación, en la figura 5 se presenta el contenido de la información que se debe de presentar para los diferentes tipos de documentos elaborados.

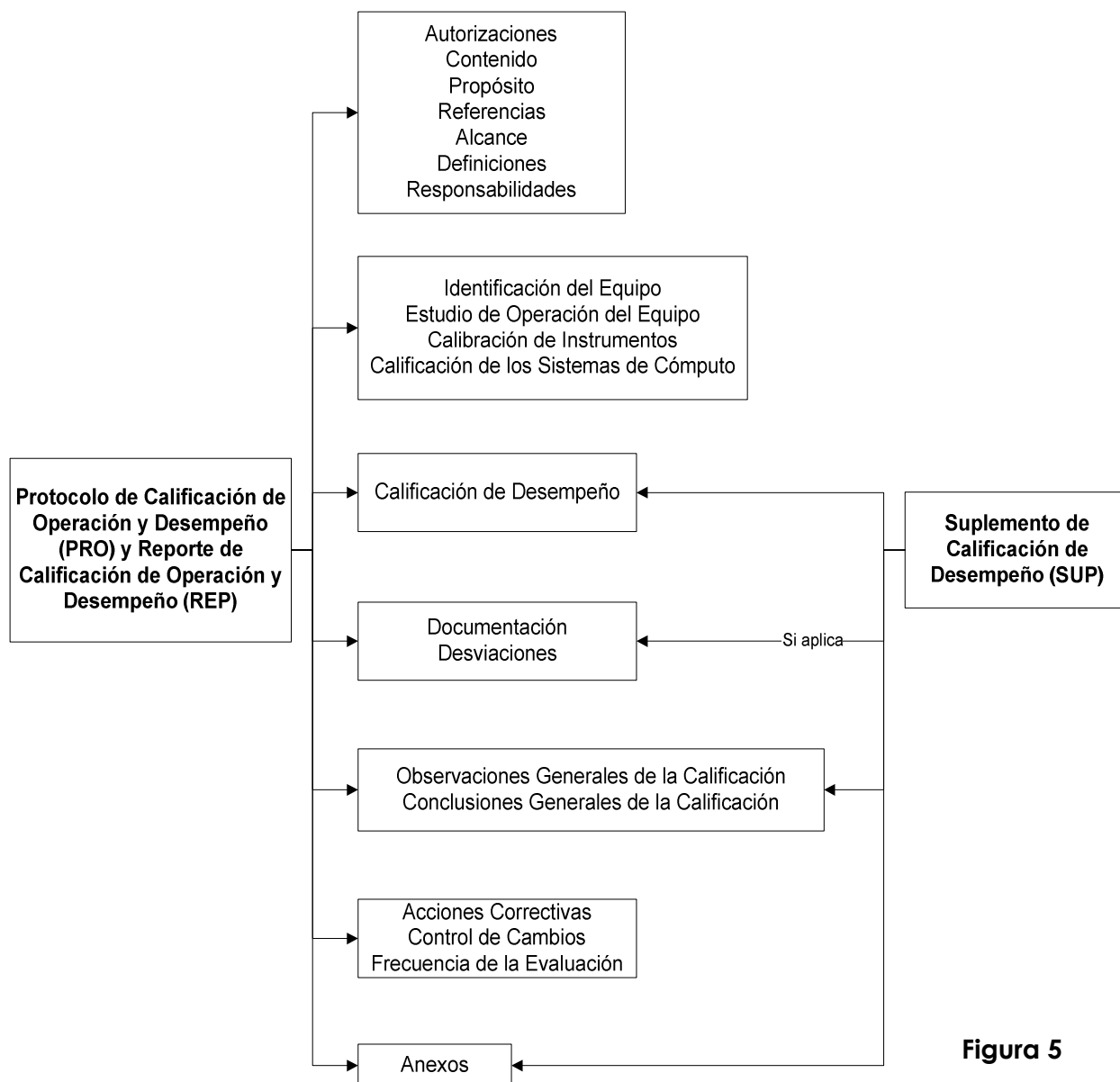


Figura 5

Es importante mencionar que hay una diferencia entre la Calificación y la Validación, la Calificación, consiste en calificar a los equipos en sus operaciones unitarias, es decir, calificación de un equipo aislado; mientras que, en la Validación se califica el proceso completo que entregue un producto final, en la Validación se incluyen a todos los equipos que participen en la producción de dicho producto, incluyendo otras características; como validaciones de limpieza, documentación, etc.

3.2 Procedimiento propuesto para la ejecución de Protocolos y Reportes de Calificación de Operación y Desempeño y, Suplementos de Calificación de Desempeño en la Calificación de Equipos

A continuación se presenta el procedimiento que se propuso para llevar a cabo las calificaciones de operación y/o desempeño de los equipos de fabricación y de acondicionamiento. Vale la pena mencionar que este procedimiento es el que se pudo recopilar de la experiencia adquirida en la calificación de los equipos, sin embargo no existe documentado; es por ello que se detecta la necesidad de hacerlo, para que, si se da el caso, la persona que tenga que realizar estas actividades en un futuro, tenga las bases para poder realizarlas satisfactoriamente.

Se tiene que tomar en cuenta que unas actividades dependen de otras y que en ocasiones se tienen que realizar en conjunto, esto se verá más a detalle en las figuras 6a, b y c, las cuales corresponden al diagrama de flujo de este procedimiento.

Por lo que el procedimiento a seguir para la calificación de equipos, será entonces:

1. Con base al programa de calificación de equipos, la primera semana de cada mes se revisará dicho programa, con la finalidad de obtener un condensado de los equipos a calificar para las diferentes áreas de fabricación y/o acondicionamiento de la planta.
2. Dar aviso a los supervisores de las áreas correspondientes de los equipos que requieren ser calificados, en este caso:
Se deberá de seguir lo indicado en el procedimiento descrito en el punto 4.4.
Conjuntamente, una vez dado el aviso del punto anterior, se tendrá que conocer de forma física el equipo, con lo que se podrán identificar las pruebas unitarias que realizan y se tendrá una entrevista con los operadores con la finalidad de tener en cuenta las operaciones unitarias que son utilizadas más comúnmente.
3. Tomar como referencia el último Protocolo o Reporte de Calificación de Operación y Desempeño o Suplemento de Calificación de Desempeño del equipo, con la finalidad de saber que tipo de calificación se tiene que preparar. La referencia se hará según con la documentación con la que cuenta el equipo, de acuerdo a lo siguiente:
El equipo ya cuenta con el Protocolo de Calificación de Operación y Desempeño vigente y autorizado. Se realizará el Reporte de Calificación de Operación y Desempeño.



El equipo ya cuenta con el Protocolo y el Reporte de Calificación de Operación y Desempeño vigente. Se realizará el Suplemento Uno de Calificación de Desempeño.

El equipo ya cuenta con el Protocolo y el Reporte de Calificación de Operación y Desempeño, Suplemento Uno de Calificación de Desempeño vigente. Se realizara el Suplemento Dos de Calificación de Desempeño. Cabe mencionar, que los equipos pueden contar con más de dos suplementos, depende del tipo de equipo del cual se trate, ya que muchas de esas calificaciones son solicitadas por las áreas, como es el caso de nuevas verificaciones para desempeño o porque mantenimiento cambio algunos elementos, por ejemplo.

El equipo cuenta con la documentación del punto 3.3. Se realizará el Protocolo de Calificación de Operación y Desempeño y una vez autorizado, se tendrá que realizar la Calificación de Operación y Desempeño, es decir, el Reporte.

Se tiene que tomar en cuenta que la Re-Calificación de Operación y Desempeño se lleva a cabo cada tres años o cuando se genere un cambio mayor; mientras que la Calificación de Desempeño (Suplemento) se realiza cada año. Por lo que cada tres años, el equipo deberá de tener la siguiente documentación:

- Protocolo de Calificación de Operación y Desempeño
- Reporte de Calificación de Operación y Desempeño
- Suplemento Uno Calificación de Desempeño
- Suplemento Dos Calificación de Desempeño

Adicionalmente se tendrá que considerar la asignación de los códigos de acuerdo al procedimiento adecuado, mismo que se encuentra dentro del área de Validación y Metrología.

4. Identificar las pruebas de calificación tanto de operación como de desempeño (de acuerdo a las especificaciones de usuario previamente establecidas en la documentación del equipo), teniendo en cuenta que en la calificación de desempeño se deberán de incluir todas las pruebas correspondientes a las funciones unitarias que el equipo pueda realizar y que sean utilizadas en la fabricación de todos los productos. En este punto se puede presentar lo que a continuación se describe:

En la calificación de operación no se consideran funciones que el equipo puede realizar y ya existe el protocolo; se incorporan dichas funciones en el Reporte de Calificación de Operación y Desempeño y se hace referencia en el apartado de control de cambios.

En la calificación de desempeño no se consideran pruebas para la evaluación de funciones unitarias que pueda entregar el equipo; esto nos lleva a tener alguna situación descrita en los siguientes puntos:

Se tendrá que establecer la metodología a utilizar.

No se tendrá criterio de aceptación, por lo que los resultados obtenidos servirán de referencia para futuras evaluaciones y una vez teniendo las evaluaciones necesarias, se podrá establecer el criterio de aceptación (siguiendo lo especificado en PNO's del área en donde se especifica la metodología a seguir para establecer criterios de aceptación) que aplicaría a

Ana Elisa Ramírez Cornejo

20

El Ingeniero Industrial como Analista de Validación en la Calificación de Equipos de una Planta Farmacéutica. Informe de actividades desarrolladas.



la siguiente evaluación, no importando si es reporte de calificación de operación y desempeño o suplemento (ya sea Uno o Dos) de Calificación de Desempeño. Para este caso, se tendrá que considerar lo siguiente, para realizar la trazabilidad de la documentación necesaria:

Ya existe el protocolo vigente, en el Reporte de Calificación de Operación y Desempeño se incluirá un apartado para esta evaluación de funcionamiento unitaria y se describirá el cambio en el apartado de control de cambios.

Ya existe Protocolo y Reporte de Calificación de Operación y Desempeño vigente; se incluirá dicha evaluación de funcionamiento unitaria en el Suplemento Uno de calificación de desempeño y se incluirá un apartado de control de cambios y se describirá el cambio hecho con respecto al Reporte.

Ya existe el Protocolo y Reporte de Calificación de Operación y Desempeño y el Suplemento Uno de Calificación de Desempeño; por lo tanto, en el Suplemento Dos de Calificación de Desempeño, se realizará la evaluación de funcionamiento unitaria y se incluirá un apartado de control de cambios en el que se describirán dichos cambios; adicionalmente, este cambio se deberá de ver reflejado en el Protocolo de Calificación de Operación y Desempeño siguiente.

Se deberá de considerar el programa de calibración de instrumentos, ya que los instrumentos patrón con los que se realizará cada una de las pruebas de las funciones unitarias del equipo, deberán de estar disponibles para la realización de las mismas; para este caso se presentan las siguientes situaciones:

El instrumento patrón se encuentra disponible: se procede a ejecutar la calificación, punto 6.

El instrumento patrón no se encuentra disponible ya que se envió a calibración: con base a la respuesta del proveedor de calibración, se realiza un nuevo ajuste de tiempos en calificación de equipos, regresando al punto 1.

Los supervisores ya se encuentran enterados de los equipos que necesitan calificación en el mes y con la información anterior (tiempo requerido, instrumentos patrones, etc.), se establecerá a partir de la segunda semana del mes, la programación de los equipos que podrán ser calificados; es decir, que se encuentren disponibles, considerando los programas de producción y/o de acondicionamiento, según sea el caso.

Es importante tener un buen manejo de la documentación, ya que si se presenta este caso, se tendrá que especificar de que documento se tomo la referencia. Esto se hace para mantener la trazabilidad en la documentación para cada uno de los equipos considerados en el programa de calificación de equipos.

5. La documentación requerida para el tipo de calificación ya se encuentra actualizada, por lo que se espera a que se presente la fecha acordada para la realización de la calificación.
6. Se realiza la calificación del equipo (operación y/o desempeño) de acuerdo a lo establecido en la metodología, la cual esta incluida en la documentación correspondiente a cada equipo, la cual se describe en el punto 4. Para este punto se debe de considerar:

Se deberán de realizar estas calificaciones con los instrumentos patrones con los que cuenta el área, ya que éstos se encuentran calibrados, estos instrumentos se encuentran incluidos en el programa anual de calibración de instrumentos.

Adicional a esto, se deben de tener las precauciones necesarias al momento de realizar la calificación y acatar el reglamento interno del área a la cual pertenezca el equipo, como la utilización del equipo de protección necesario, etc.

7. Se hace el análisis de los resultados, antes de entregar en formalidad la documentación requerida. En este análisis de resultados se pueden presentar las siguientes situaciones:

Los resultados de la calificación de operación sean:

- Satisfactorios
- No Satisfactorios

Los resultados de la calificación de desempeño, para cada una de las funciones unitarias del equipo, sean:

- Satisfactorios
- No Satisfactorios

Para los casos de que no sean satisfactorios, se procederá a levantar avisos de desviación de acuerdo a lo que se especifica en el procedimiento normalizado de operación, referente a manejo de avisos de desviación, dicho aviso de desviación se realizará en tiempo y en forma, de acuerdo al tipo de desviación que se llevo a presentar. Adicionalmente se dará aviso al supervisor en turno y al operador del equipo.

8. Una vez realizado el análisis del punto anterior, se procede a realizar la documentación correspondiente, entregando, según sea el caso, el Reporte de Calificación de Operación y Desempeño o el Suplemento de Calificación de Desempeño, con las correspondientes conclusiones generales de la Calificación, indicando si el equipo queda “Aprobado”, “No Aprobado” o “Condicionado para su uso”

Para el caso de los Reportes de Calificación de Operación y Desempeño:

La Calificación de Operación, en sus conclusiones particulares “Cumple” para sus funciones específicas y, adicionalmente se puede presentar que:

La Calificación de Desempeño, en sus conclusiones particulares “No Cumpla” con alguna de las especificaciones para las pruebas de funcionamiento unitario el equipo, en sus conclusiones generales quedara “No Aprobado”.

La Calificación de Desempeño, en sus conclusiones particulares “Cumpla” con las especificaciones para las pruebas de funcionamiento unitario, en las conclusiones generales del reporte el equipo quedara como “Aprobado”, haciendo referencia específica a que la parte operativa presenta desviaciones.

La Calificación de Operación, en sus conclusiones particulares “No Cumpla” y, adicionalmente se presenta que:



La Calificación de Desempeño “No Cumpla” con alguna prueba de funcionamiento unitario en sus conclusiones particulares, en sus conclusiones generales, el equipo quedará como “No Aprobado”, haciendo referencia a que el Desempeño del equipo en alguna función unitaria, presenta desviaciones.

La Calificación de Desempeño “Cumpla” con las pruebas de funcionamiento unitario en sus conclusiones particulares, en las conclusiones generales del reporte se establecerá que el equipo queda “Condicionado”.

Para el caso de los Suplementos de Calificación de Operación y desempeño:

Alguna de sus pruebas de funcionamiento unitario, en sus conclusiones particulares, se tenga especificado que “No Cumpla”, en la conclusión general se especificará que el equipo queda “Condicionado” para su uso haciendo referencia a la función unitaria del equipo.

El equipo “Cumpla” con todas las pruebas realizadas para las funciones unitarias, el equipo entonces, en sus conclusiones generales quedará “Aprobado”.

Si en algunas de las Calificaciones de Operación y/o Desempeño, se presentara el No Cumplimiento de especificaciones, se tendrá que corregir dicha falla por parte de Mantenimiento y una vez realizada la corrección, se tendrá que realizar nuevamente la calificación del equipo y seguir el procedimiento desde el punto 6 hasta el punto 8.2.2.

9. Para la autorización y revisión de documentos, se debe de realizar lo especificado en el PNO que aplique, para este caso, es el procedimiento que describe el proceso desde que se entrega a revisión el documento hasta que es archivado en las carpetas del área de Validación y Metrología.

A continuación, se describe el diagrama de flujo resultante de lo que se describió en párrafos anteriores en las figuras 6a, 6b y 6c, para las actividades realizadas en la calificación de equipos de fabricación y/o acondicionamiento.

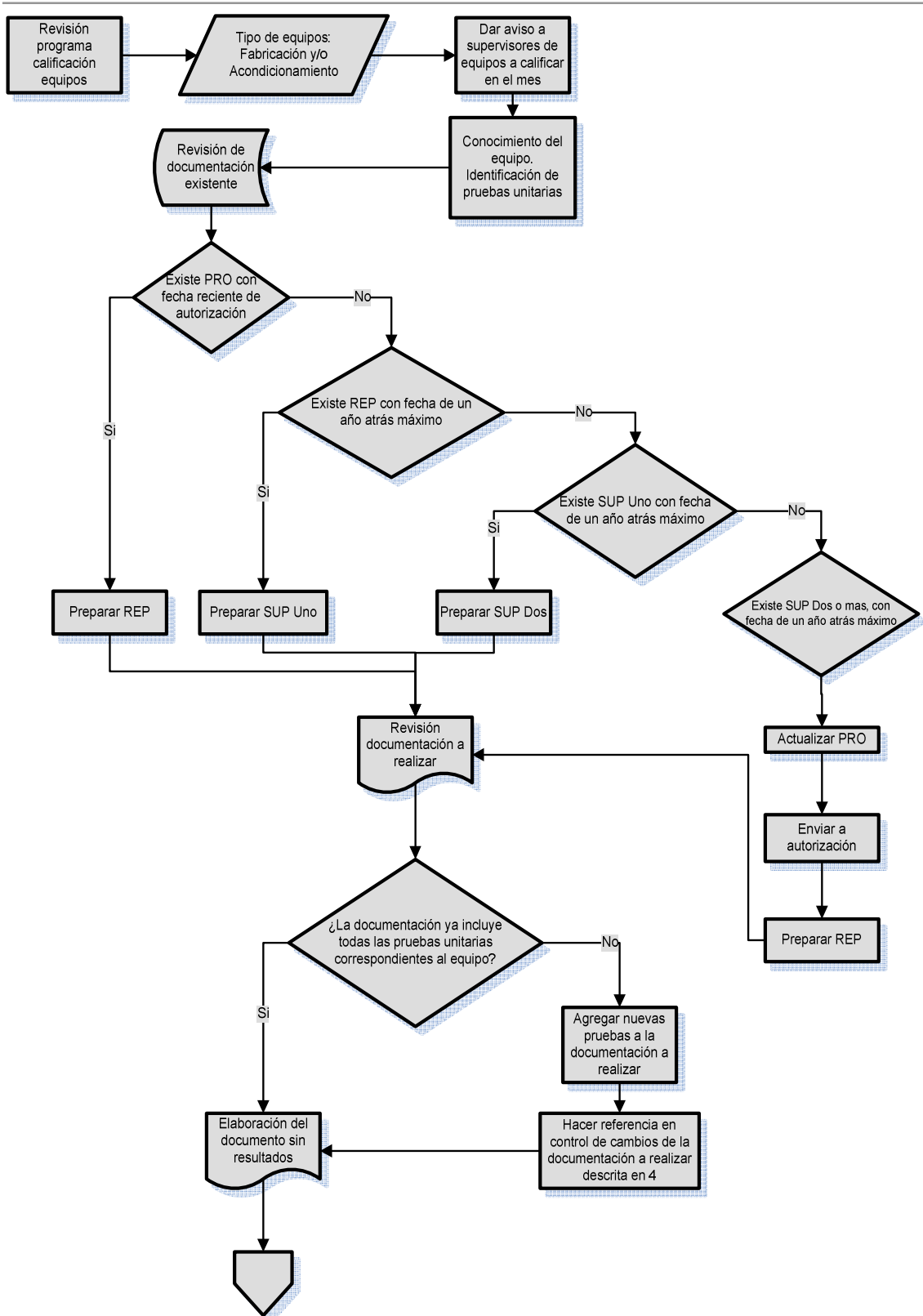


Figura 6a

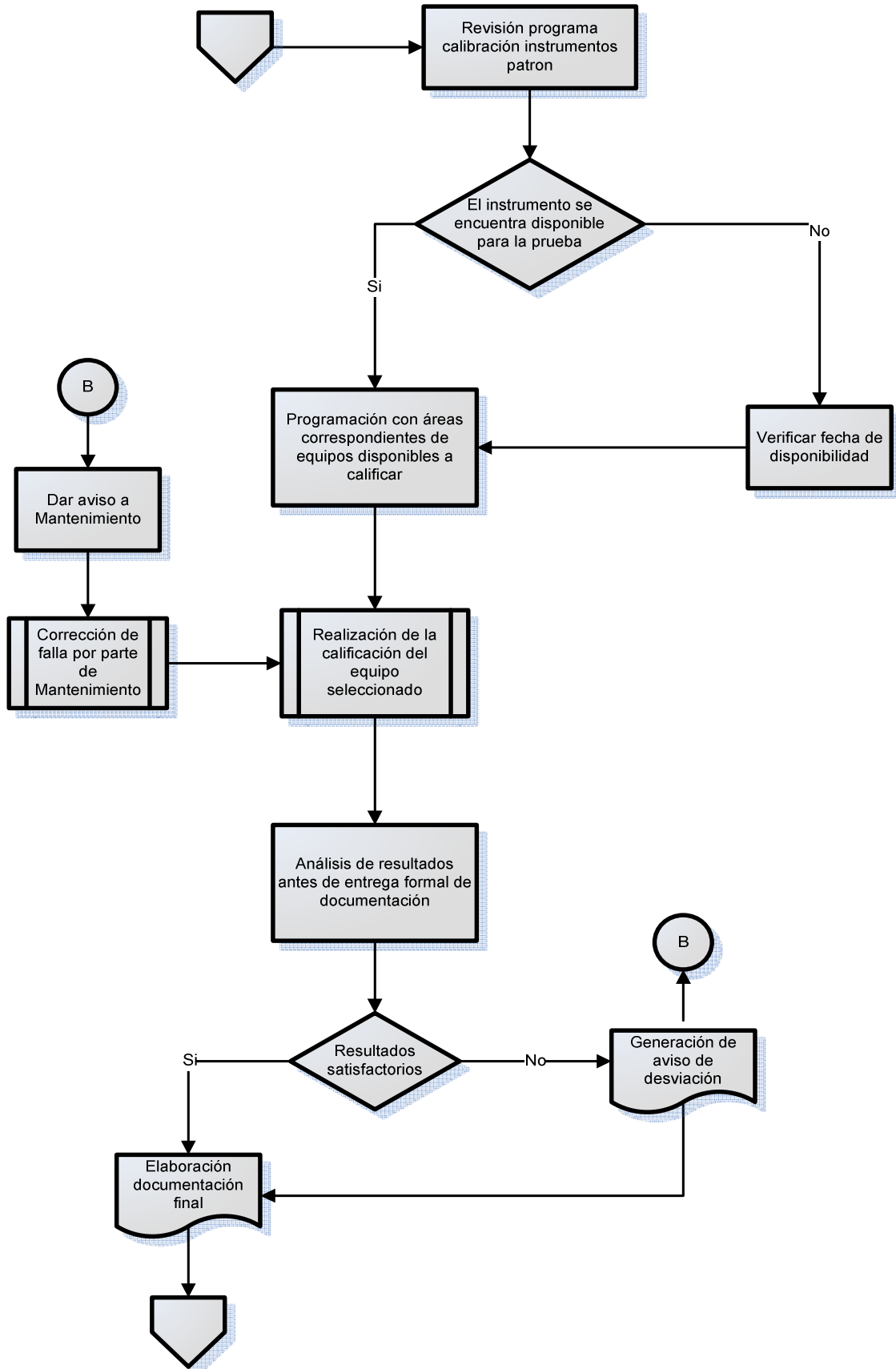


Figura 6b

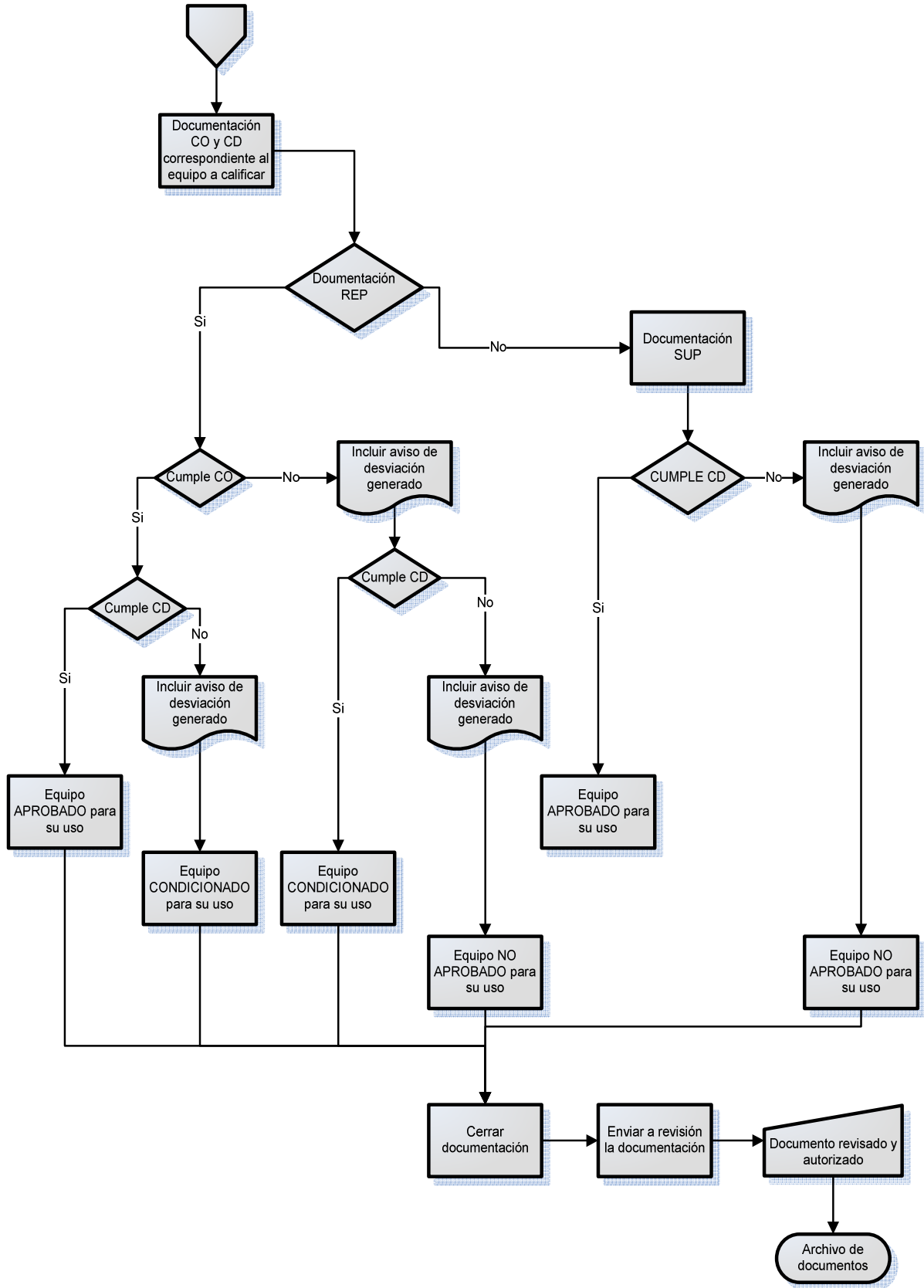


Figura 6c

3.3 Procedimiento Propuesto para la Actualización de Programas de Calificación de Equipos

Para poder realizar las calificaciones de los equipos, es indispensable contar con un programa de calificación anual, el cual nos indicará que equipos requieren ser calificados y su vigencia; este programa deberá de estar autorizado de manera anual previamente. Es por eso, que a continuación se muestra el procedimiento que se propuso para la actualización de programas.

1. Para cambios en el programa antes de realizar las calificaciones mensuales:
 - 1.1. En caso de que se necesiten realizar cambios al programa anual previamente autorizado, como modificaciones en las fechas de calificación, etc., el supervisor se hará cargo de dichos cambios (previa autorización) y, se verán reflejados en el programa guardado en archivo electrónico.
 - 1.2. En caso de que no se necesite ninguna modificación en el programa, se seguirá con el programa previamente guardado en archivo electrónico (formato Excel).
2. Una vez que el equipo se haya calificado:
 - 2.1. Si se corrobora que el equipo cumple con los criterios de aceptación establecidos*, quedará aprobado para su uso y se deberá de colocar una etiqueta de “Aceptado”.
 - 2.2. Si el equipo no cumple con los criterios de aceptación*, no quedará aprobado para su uso y, se deberá de colocar una etiqueta de “No Aceptado”.
 - 2.3. Si el equipo ya cuenta con la etiqueta de “No Aceptado”, se deberá de considerar que la etiqueta cambiará a “Aceptado” hasta que sea corregida su falla y el equipo al volver a ser calificado, cumpla con los criterios de aceptación establecidos*.
 - 2.4. Es importante que en el programa de calificación de equipos que se encuentra en archivo electrónico (formato Excel):
 - 2.4.1. Se colocará la fecha de calificación y el estatus en el que se encuentra el equipo (aprobado o no aprobado).
 - 2.4.2. Cuando el documento emitido sea autorizado y archivado en el lugar correspondiente, se colocará en el programa de Actualización de Equipos, la fecha en que se autoriza.
 - 2.4.3. Guardar los cambios correspondientes y avisar al supervisor de los cambios hechos, con la finalidad de que este enterado de lo que se realizó en dicho programa.

*Ver procedimiento de análisis de resultados de las pruebas de calificación en el punto 8, contenido en el punto 3.2

El actualizar el programa de calificación de los equipos, nos ayuda a:

- Dar vigencia a la calificación realizada, garantizando la aptitud de uso.
- Visualizar el status del equipo y tomar las medidas necesarias, en caso de que el equipo no haya sido aprobado en la calificación.
- Que el área a las que pertenece el equipo calificado, estén enterados y puedan tomar la decisión adecuada de acuerdo a lo requerido en sus procedimientos, por ejemplo el utilizar o no un equipo para un proceso, etc.
- Adicionalmente, una vez que se actualiza el programa de calificación de equipos, se esta actualizando la documentación y cualquier persona que la consulte, tendrá la garantía de que el documento archivado, esta previamente autorizado.

Cabe mencionar que al igual que para el punto anterior (3.2) no se cuenta en el área con el proceso correspondiente a la Actualización del Programa documentado, por lo que este procedimiento es el que se ha realizado durante el desarrollo de actividades en las calificaciones de equipos.

De una manera general, se describe el diagrama de flujo resultante en la figura 7, que se debe de seguir cuando se actualiza el programa de calificación de equipos.

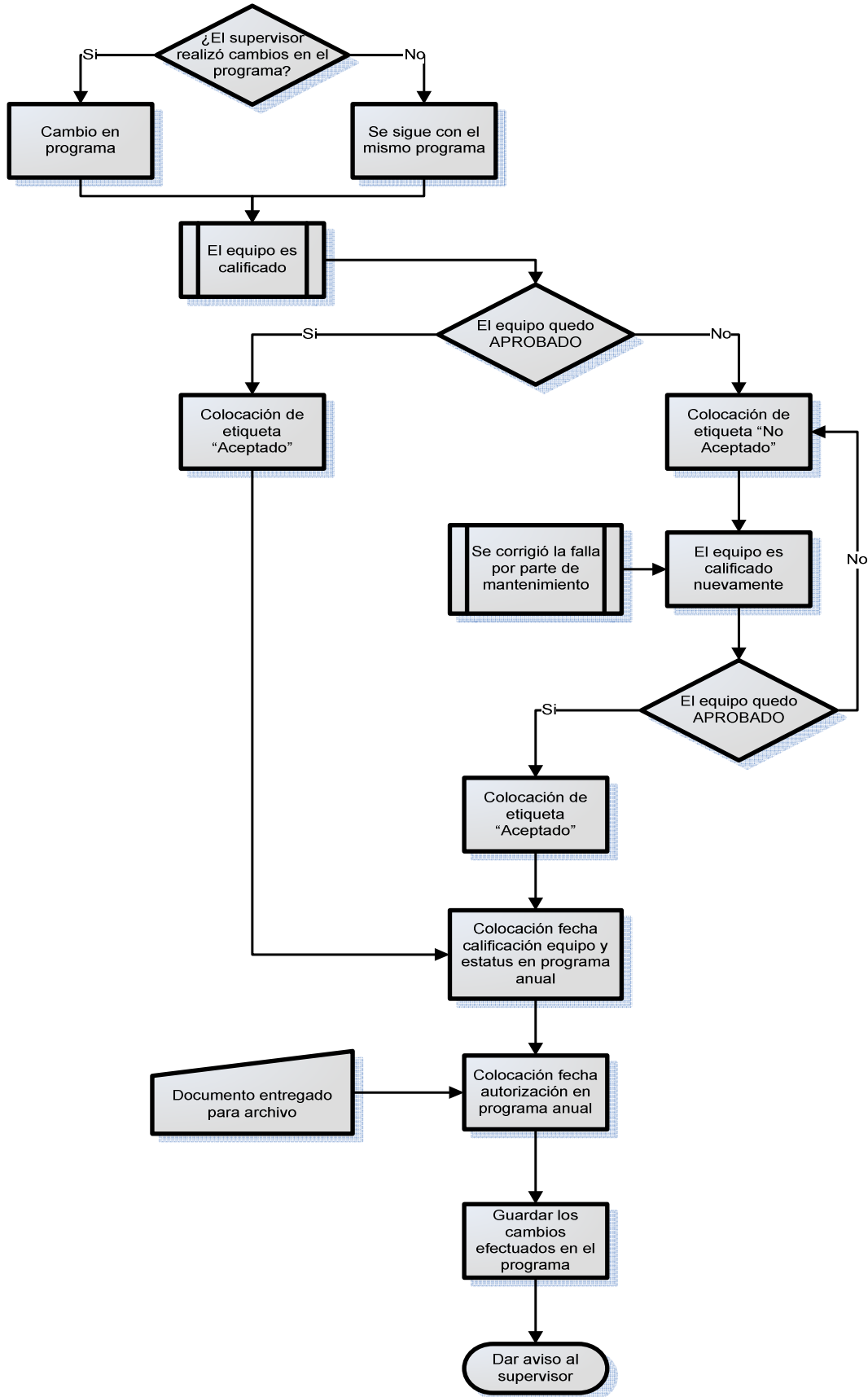


Figura 7

3.4 Elaboración del Procedimiento Normalizado de Operación (PNO) para la Calificación de Equipos




El objetivo del PNO es tener de manera documentada las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una actividad u operación, en el caso especial de la Calificación de Equipos, las metodologías, que deberán de ser tomadas en cuenta, responsabilidades, mediciones y en general, las actividades que directa o indirectamente estén relacionadas con la producción de un producto.

Cabe señalar que la persona que emite este tipo de documentación, deberá de ser el encargado de realizar dicha actividad, ya que es el que conoce de una manera más profunda el desarrollo de las actividades que le fueron asignadas y podrá, como consecuencia, redactar el documento de una forma clara y sencilla, con la finalidad de que los demás colaboradores, si se ven en la necesidad de tener que consultar dicho documento, puedan seguir paso a paso el procedimiento sin ninguna dificultad.


Es por esta razón, que el Analista de Validación encargado de la Calificación de Equipos, como se ha mencionado, equipos de producción y de acondicionamiento, es el responsable de elaborar los documentos correspondientes con sus actividades, en este caso, será el responsable de elaborar el PNO: Elaboración de Protocolos y Reportes de Calificación de Operación y Desempeño, en donde describe, de una manera detallada lo que deberá de contener el Protocolo y el Reporte de Calificación de Operación y Desempeño.

Es importante mencionar que este procedimiento describe lo que deberá de contener la documentación (Protocolos, Reportes y Suplementos) y el como se deberá de llevar a cabo la calificación, sin embargo, este procedimiento esta elaborado de una manera general, pero con bases para poder realizar lo que el procedimiento describe de una manera particular.

En este caso, el PNO es base para la realización de la documentación de cada uno de los equipos, tanto de fabricación como de acondicionamiento, que se encuentren en el programa de calificación de equipos anual. Es por consecuencia, que cada equipo a calificar deberá de tener la siguiente documentación, según lo descrito en el PNO:

-  Protocolo de Calificación de Operación y Desempeño
-  Reporte de Calificación de Operación y Desempeño
-  Suplemento(s) de Calificación de Desempeño

Adicionalmente, una vez que el PNO sea realizado, deberá de:

-  Ser revisado por el supervisor del área.



- Ser autorizado por personal encargado de áreas afines con el PNO elaborado; en este caso pueden ser jefes o supervisores del área de fabricación y acondicionamiento.
- Debe de ser autorizado por aseguramiento de calidad.
- Debe de ser entregado a Documentación para que se de de alta en el programa correspondiente.
- Una vez autorizado por Documentación, se tendrá que dar capacitación a los integrantes del área.

Como en todo el proceso de documentación, para que este PNO se pueda implementar, debe de cumplir con las políticas establecidas por la empresa. Para este caso no se puede proponer un procedimiento y diagrama de flujo para la realización de PNO's, ya que para la elaboración de estos se requiere seguir las políticas y Procedimientos preestablecidas por la empresa.

4. Concepto propuesto de Calificación de Equipos

El área de Validación y Metrología al proporcionar un servicio, en este caso de calificación de equipos a los clientes internos, que serán las áreas de fabricación y acondicionamiento, debe de estar en una actualización constante, buscando nuevos métodos de calificación que reduzcan tiempos, nuevos instrumentos cuyas tecnologías sean mas avanzadas, etc. que permitan dirigirse a una mejora continua.

Es por eso que se detectan dos puntos de mejora en el área de Validación y Metrología: documentación y equipos, quedando de la siguiente forma la propuesta que se hace.

4.1 Documentación

Conforme a lo anterior, es necesario que el área de Validación y Metrología forme parte de cambio en la forma de proporcionar los resultados de la calificación de equipos, es decir, la documentación.

En este aspecto, se están agrupando los equipos de todas las áreas de fabricación, por los tipos de operaciones unitarias que manejan, con la finalidad de que aquellos equipos que compartan las mismas condiciones de calificación, queden homologados en un sólo reporte de resultados, es decir en un sólo documento.

Anteriormente, cada equipo tenía su propia documentación, en donde se incluía para cada equipo el protocolo, reporte y suplemento(s), es por eso, que los equipos comparten en muchas ocasiones información, correspondiente por ejemplo a referencias, definiciones, etc.

Las acciones que se tendrán que implementar para poder llevar a cabo lo anterior son:

- De todos los equipos que se encuentren en el programa de calificación, incluyendo fabricación y acondicionamiento, extraer la información que compartan entre todos ellos.
- Homologar la metodología de calificación de los equipos que compartan las mismas operaciones unitarias. Realizando nuevos PNO's, para metodologías de calificación, dependiendo de las características de las operaciones unitarias.
- Rediseñar los nuevos Protocolos de Calificación de Operación y Desempeño, realizando referencias a PNO's (como lo mencionado en el punto anterior), incluir metodologías especiales (que no se hayan homologado), estos protocolos incluirán observaciones y conclusiones específicas para cada equipo.
- Realización de nuevos programas de calificación de equipos, conjuntando a equipos que compartan mismas operaciones unitarias por área, planeando dichas calificaciones teniendo en cuenta programas de producción y de mantenimiento.

Esto permitirá:

- Mayor conocimiento de las responsabilidades y actividades del trabajo.
- Conservación de los mejores métodos de operación.
- Consistencia en las operaciones establecidas en la documentación.
- Mejor productividad. En el caso de reducción de tiempo en la elaboración de documentación, reducción en el tiempo de revisión y autorización de dicha documentación.
- Con respecto a lo anterior, se tendrá una documentación más esbelta que no dejará de ser clara para su fácil comprensión.
- Actitud positiva al orden; teniendo una mayor disposición de espacio de archivo.
- Entre otras.

Es importante mencionar la importancia de la documentación en la Industria Farmacéutica, la cual aplica a la calificación de equipos; ya que:





- Mantiene un seguimiento de actividades.
- Informa a otros.
- Instruye a otros.
- Provee registros históricos.
- Produce documentos y acuerdos legales.
- Cumple regulaciones internas y externas.

Como empresa, producimos medicamentos que son usados por profesionales al cuidado de la salud y pacientes, en todo el mundo. Pero también producimos información o documentos, que describen exactamente como fueron fabricados estos productos.

En nuestro giro del negocio, no es suficientemente bueno solo hacer un producto; se necesita ser capaz de comprobar a través de datos, registros, bitácoras, reportes, etc. que en cada paso el producto fue elaborado con calidad. Estas son las evidencias ante una auditoría o inspección.

Con lo propuesto anteriormente, en la actualización de la documentación correspondiente a calificación de equipos, se debe de ejecutar de la mejor manera posible, esto es siguiendo los lineamientos de las Buenas Prácticas de Documentación (BPD's) internas. Las BPD's, son un sistema de actividades que permiten registrar y conservar la información generada en un sitio como "datos primarios" (son los que se obtienen directamente durante el proceso) y registros manuales de una manera legible, detectable y reproductiva.

Para el caso de la elaboración de nuevos Protocolos y Reportes de Calificación, serán procedimientos escritos, los cuales deberán de proporcionar:

-  Aseguramiento de calidad para nuestros productos y servicios.
-  Prevención, para no cometer errores de comunicación.
-  Guía de entrenamiento.
-  Controles para una auditoría.

Las características que debe de presentar un buen documento son:

- | | |
|--|---|
|  Permanente |  Preciso |
|  Concreto |  Completo |
|  Enfocado |  Consistente |
|  Legible |  Confiable |
|  Claro | |

Documentar es un registro de todas las actividades relacionadas y de evidencia de que ocurre durante estas actividades. Una buena documentación significa que los procesos están bajo control y que se tiene la capacidad de demostrarlo. "Si no está documentado, no está hecho", es una de las premisas con la que se maneja el área de Validación y Metrología.

4.2 Equipos

Por otro lado, en muchas ocasiones, se puede observar que cuando se realizan las calificaciones a los equipos, se les califica en todas sus operaciones unitarias, aunque en muchas ocasiones los equipos en su uso diario no se utilizan o los rangos de calificación van más allá de la aptitud de uso.

Es por eso, que en el área de Validación y Metrología se está trabajando constantemente en conocer más al equipo, las operaciones unitarias que más

se utilizan y los rangos de operación por parte de los operadores; considerando cada uno de los productos en los que el equipo participa; mucha de esta información la conoce la persona encargada de calificar a los equipos, que en este caso es el becario, es por ello que se da a conocer la información anterior en la documentación a entregar.

La calificación operación y desempeño, deberá de proveer un cambio de paradigma, cambiando la mentalidad de los clientes internos, de que la calificación se realiza por obligación, por documentar, por cumplir un programa y por cumplir procedimientos y políticas, a una mentalidad de brindar un servicio de calificación que cumpla los requerimientos del cliente (fabricación y acondicionamiento) no dejando de ofrecer un servicio de calidad.

En este caso, el nuevo concepto de calificación de operación y desempeño propuesto podrá ser aplicado a:

- Sólo componentes críticos y enfocados en los parámetros que regulan el proceso.
- Se pueden emplear procesos simulados, que permitan garantizar la calidad del producto.
- Las pruebas deben incluir condiciones extremas y límites operacionales (Peores Casos); siempre y cuando no induzcan fallos en el proceso y/o producto.
- Debe ser aplicado al equipo y a sus sistemas de control críticos como: controladores, indicadores, alarmas, etc.

Con este cambio en la forma de calificar:

- Se reducirán tiempos de calificación, con lo que el equipo podrá estar disponible para ser utilizado en los procesos que se requieran.
- Se garantizará la aptitud de uso, en los rangos utilizados (en el caso de equipos de fabricación) y límites extremos para productos críticos (en el caso de equipos de acondicionamiento).
- Se asegurará, como hasta ahora ha sido, la calidad del producto, que utilice estos equipos.

De forma general, tanto para los cambios propuestos en el punto 4.1 y para el punto 4.2, se deberán de considerar adicionalmente:

- Actualización constante de la información, que en algunos casos es proporcionada por los operadores, que son ellos los que trabajan a diario con los equipos.
- Seguir procedimientos establecidos para el cambio en la documentación, siguiendo PNO's que apliquen.
- Actualización de documentación y programas de calificación de equipos.
- Entregar documentación pertinente que establezcan los cambios que se efectuarán en el área, correspondiente a la Calificación de Equipos, con la

finalidad de que todos los supervisores estén enterados de dichos cambios y puedan proporcionar información adicional requerida.

- Mantener la documentación hasta ahora elaborada, archivada correctamente, tanto en el lugar asignado como en archivo electrónico para cualquier consulta por las demás áreas.

En lo que se refiere internamente para obtener un cambio como el propuesto, se debe de considerar:

- Políticas establecidas por la empresa.
- PNO de las áreas a las que se ofrezca el servicio de Calificación de equipos.
- Normas Oficiales Mexicanas. En este caso, una Norma de aplicación se presenta en el anexo, NOM-059-SSA1-2006, “Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos”.

Otra forma de mejorar la calificación de equipos, pueden ser:

- Capacitaciones continuas.
- Entrevistas con los operadores, quienes son los que conocen a fondo los equipos y sus aptitudes de uso.
- Grupos interdisciplinarios de trabajo, en donde se incluyan todas las áreas para poder analizar nuevas formas de trabajo.
- Escuchar la voz del cliente interno.

El mejoramiento continuo más que un enfoque o concepto es una estrategia, y como tal constituye una serie de programas generales de acción y despliegue de recursos para lograr objetivos completos, pues el proceso debe ser progresivo.

Para este caso, con lo que se propuso, se logrará reducir el tiempo en las calificaciones, reducir los materiales de las pruebas, es decir, aplicando nuevas técnicas en la calificación de equipos, cuyas operaciones unitarias a calificar tengan impacto directo sobre el producto.

Si se logran integrar los cambios anteriores, el área de Validación y Metrología contará con elementos suficientes, para poder cambiar la forma de Calificación, sin dejar de ofrecer un servicio de entrega de resultados que garanticen asegurar la calidad de los productos, lo que permitirá una mejora continúa.

5. Comentarios Finales

El concepto de calidad en la empresa, como en todas las demás ha mostrado un cambio, ya que antes se pensaba en sólo cumplir las demandas del cliente respecto al producto entregado eran suficientes y más en este caso que el producto final es un medicamento que podrá mejorar su calidad de vida. Ahora no basta sólo eso, el servicio proporcionado ha llegado a ser “la ventaja competitiva del presente”, al igualarse en importancia con la calidad de los productos.

Actualmente, existe un sistema de gestión de calidad que establece los métodos para administrar eficientemente los procesos de operación, de manera que se tengan la capacidad suficiente de producción que se satisfagan las necesidades de los clientes, todo esto se encuentra de forma documentada, que es la evidencia de que se cumplen con estos requisitos. Sin embargo, esto no es suficiente, hay que mejorar aún más. Todo es un proceso de mejora continua, al ir superando las expectativas de los clientes y del personal que ahí labora, logrando el equilibrio entre el servicio y la calidad.

Por lo descrito anteriormente, las empresas, en especial las del ramo farmacéutico, realizan la Validación del Proceso para alcanzar un nivel alto de confiabilidad de las características del producto que no pueden ser medidas en cada una de las unidades de un lote.

El área de Validación y Metrología juega un papel muy importante dentro de las empresas del giro farmacéutico, ya que la Validación es el establecimiento de la evidencia documental que provea un alto grado de seguridad de que un proceso generará consistentemente un producto que cumple sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados. Con lo anterior, se demuestra que al tener los procesos Validados y, por lo tanto los equipos calificados, se asegurará la aptitud de uso del medicamento, es decir, su calidad.

Se ha hablado mucho de calidad, recordemos que existen muchas definiciones al respecto, como definición general se dirá que, la calidad es satisfacer las necesidades de los clientes, tanto internos, como externos, cumpliendo en conformidad con los requerimientos (Phillip Crosby).

El campo del control total de la calidad proporciona la estructura y herramientas para administrar la calidad, de tal forma que haya un énfasis continuo en el liderazgo de la calidad a través de la organización; una inversión legítima en tecnología moderna, así como su implementación moderna para la calidad en toda la organización, desde ventas, pasando por ingeniería hasta producción, y el compromiso de todos, desde arriba hasta abajo en la organización para la calidad y productividad. La productividad en ese sentido puede considerarse como: la efectividad con que los recursos de



insumos (personal, materiales, maquinaria, información, etc.) en una planta se traducen en una producción orientada a la satisfacción del cliente, ya que hoy implican todas las actividades relevantes de ingeniería, producción y servicio de planta y compañía en vez de únicamente las actividades de los trabajadores de la fábrica, donde se ha concentrado la atención tradicionalmente.

También se puede hablar del control de calidad, recordando que este es un sistema efectivo de los esfuerzos de varios grupos en una empresa para la integración del desarrollo, del mantenimiento y de la superación de la propia calidad con el fin de hacer posibles la satisfacción total del cliente y el costo más económico; en nuestro caso, esto servirá para seguir enfocando esfuerzos primeramente como área y posteriormente, transmitir una política interna a nuestros clientes internos y así, en conjunto, lograr un control total de calidad como empresa.

Tratando el tema de los clientes, hay que recordar que todas las personas que nos rodean o con las que tratamos son nuestros clientes, lo que nos exige una actitud permanente positiva y de servicio para que a través de proporcionarles satisfacción, encontraremos nuestra propia satisfacción y realización.

Se tiene que seguir desarrollando el sistema de calidad que se tiene en el área de Validación y Metrología, proponiendo mejoras como las descritas a lo largo de este trabajo, ya que permitirá mejorar continuamente, al corregir y prevenir defectos (en la documentación, ejecución de calificaciones, etc.).

Al seguir el sistema de calidad, se adquiere un compromiso con el cliente y se tiene un incremento en la efectividad y eficiencia de las operaciones, ya que se empieza por el área, pero de alguna u otra manera tendrá impacto en las áreas a las cuales se les esta ofreciendo el servicio.

Un sistema de calidad es la estructura funcional de trabajo aceptada, ya sea en uno o varios departamentos, documentada mediante procedimientos integrados técnicos y administrativos eficaces para guiar las acciones coordinadas de personas, máquinas e información en las mejores y más prácticas formas para asegurar la satisfacción del cliente con la calidad y a costos económicos.

El proceso moderno de control y pruebas de producto final, requiere un equipo capaz de hacer mediciones de calidad con precisión, esto nos lleva a la ingeniería del equipo de información de calidad, siendo el conjunto de conocimientos técnicos relativos al equipo y técnicas que miden las características de calidad y que se procese la información resultante para su uso en el análisis y en el control de dichos resultados. En nuestras actividades realizadas diariamente en la calificación de equipos, mismas que se describieron en capítulos anteriores, se puede observar que se esta llevando a cabo un control de calidad ya que vemos la capacidad del equipo que forma



parte de un sistema de cumplir satisfactoriamente con las especificaciones y la capacidad del equipo en conexión con las variables del proceso, tal y como lo exige el sistema de calidad planeado, establecido en los procedimientos que se requieran para la producción de un producto. Como analista de validación en la calificación de equipos, somos responsables de comprobar que el equipo responda a las especificaciones que se le piden durante su funcionamiento.

Es importante mencionar, que cualquier cambio requiere de un esfuerzo constante, concentrándose en el objetivo planteado, pero estos cambios propuestos darán como resultado una mejora continua en el sistema de calidad tanto del área, transmitiéndose a nuestros clientes internos y continuaremos mejorando la calidad de nuestros servicios.



6. Conclusiones

Es importante resaltar lo mencionado en el capítulo tres en particular el punto 3.2: Procedimiento propuesto para la ejecución de Protocolos y Reportes de Calificación de Operación y Desempeño y, Suplementos de Calificación de Desempeño en la Calificación de Equipos y, el punto 3.3: Procedimiento propuesto para la Actualización de Programas de Calificación de Equipos; donde se especificó que estos procedimientos no se encuentran documentados en el área de Validación y Metrología, sin embargo, con las calificaciones que diariamente se realizan para mantener el cumplimiento del programa, fue posible crear un procedimiento para la calificación de equipos y la actualización de su programa, las ventajas de tener estos dos procedimientos documentados, es que al tener estas metodologías documentadas, se garantizará que estas actividades al llevarlas a cabo, se harán conforme a lo establecido, con lo que adicionalmente se cumplirá con la política de calidad interna establecida en PNO's de la empresa; por otro lado, será posible que cualquier otra persona dentro del área de Validación, que no tenga experiencia en el proceso de calificación, al consultar este documento tenga la capacidad de realizar de manera eficiente las calificaciones de equipos establecidos en el programa anual de calificación.

De acuerdo a la experiencia adquirida, también pude establecer lo mencionado en el capítulo cuatro, correspondiente a un nuevo concepto en la calificación de equipos que incluye dos puntos: documentación y equipos, lo que permitirá, como conclusión seguir cumpliendo con la política interna de calidad establecida y una mejora continua.

Otro punto a resaltar y que no se ha mencionado en capítulos anteriores fue el cambio que se logró implementar en la calificación de las líneas de acondicionamiento de la planta, ya que anteriormente se calificaban de manera separada, es decir, solamente el equipo especificado en el programa



de calificación anual y por formato que utiliza cada equipo (refiriéndonos a formato como la caja de empaque, cantidad de tabletas, etc.), además que se tenía que solicitar con un mínimo de dos meses de anticipación a la calificación, los materiales requeridos (cajas, instructivos, pvc, merma, etc.) y, se tenía que parar toda la línea mientras se llevaba a cabo la calificación, lo que incurría en total más tiempo para que toda la línea quedará calificada, pero sobre todo y lo que más pesa en la producción es en sí, el paro de la línea. Es por eso que se implementó la forma de calificar los equipos que forman parte de la línea de acondicionamiento, calificando todos ellos de manera continua, es decir, calificando la línea de acondicionamiento, ya que además de que se trabaja con los parámetros reales, no se desperdicia materiales, se ahorra tiempo en la calificación y no se genera merma y, en caso de que esta se genere, los operadores la anexan a su LPI (documento en el que se establecen las instrucciones de cómo realizar el proceso) como prueba de verificación del proceso; esta calificación se realiza por producto más crítico, el cual se obtiene de un análisis de la base de datos que se generó durante la transición a esta nueva forma de calificación, la cual incluía básicamente las características generales de los productos por línea.

Otra de las mejoras que establecí fue un sistema de etiquetas que aplica únicamente al área de fabricación, las cuales se colocan en los equipos ya calificados; los datos que incluye la etiqueta son: tipo de calificación (operación u operación y desempeño), área a la que pertenece el equipo, número de código interno, fecha de calificación, vigencia y nombre de la persona que califica (firma); esto permite crear conciencia en el área a la que pertenece el equipo, de la necesidad de que el equipo sea calificado en tiempo y forma; además conjuntamente con el área de calidad en proceso, quienes son los encargados de liberar las áreas para que empiecen a fabricar, se estableció que los equipos que no cuenten con la etiqueta (que por el uso se haya dañado o haya sido retirada por algún motivo ajeno al área de Validación) o se encuentre vencida; no se podrá hacer uso del equipo y por lo tanto no se liberará el área para empezar el proceso fabricación. Esto es una pequeña parte de la cultura de comunicación que se empieza a establecer con los operadores, supervisores de áreas y de calidad, con el área proveedora del servicio de calificación (Validación y Metrología), ya que anteriormente esta parte estaba delimitada por el paradigma de considerar a la calificación como una imposición o requerimiento, que como un beneficio.

Con respecto a la documentación, en la elaboración de nuevos Protocolos, Reportes y Suplementos para los equipos de fabricación y de las líneas de acondicionamiento, logré que quedaran redactados de una forma explícita, atendiendo únicamente a las operaciones unitarias utilizadas por cada equipo, mediante el rediseño de las pruebas en donde se establecieron: metodologías adecuadas (por cada punto a calificar) y representadas de manera visual donde se incluye fotografías que ayuden al mejor entendimiento de la instrucción, por ejemplo el punto de referencia, ubicación del panel de control, etc.; mejora de las tablas de resultados, que incluía un análisis de los mismos (ya que dichas tablas se realizan en Excel) donde se indica si el equipo



Cumple o No Cumple con el criterio establecido. Pero, se deberá de seguir lo establecido en el punto 3.2, ya que si se esta realizando ya sea Reporte o Suplemento se tendrán que poner las observaciones necesarias en el apartado de Control de Cambios. Este sería el primer paso antes de lo mencionado en el capítulo cuatro, correspondiente al nuevo concepto propuesto para la calificación de equipos.

Como se ha mencionado anteriormente, se tiene un programa de calificación de equipos anual, pero, el llevarlo a cabo en tiempo y forma, depende de muchas otras cosas, como la disponibilidad del equipo, que no interfiera con limpiezas o procesos, que no este siendo utilizado y, depende también del programa de mantenimiento preventivo (el cual se realiza dos veces por año). Es por esto último que se detecta la necesidad de conjuntar tanto el programa de mantenimiento preventivo con el de calificación de equipos, ya que si por alguna razón, durante su mantenimiento se tuvo que ajustar, modificar, reparar, etc. algún componente, se pudiera presentar variación en sus componentes críticos, lo cual repercutiría directamente durante el proceso de fabricación. Por lo tanto se logró que al término del mantenimiento preventivo del equipo se calificara, ya que si se necesita un nuevo ajuste, se pueda corregir en un corto periodo de tiempo. Se menciono que el mantenimiento preventivo se realiza dos veces por año y la calificación del equipo una vez al año, por lo que para el segundo mantenimiento se le solicita al mecánico realice una verificación del equipo en los componentes calificados, si se presentó el caso de que hayan ajustado o cambiado alguna parte del equipo. Por lo que para reunir ambos programas (mantenimiento y calificación) se tuvo que reunir las fechas de las calificaciones de equipos de mínimo dos años atrás y llevarlas al mes más próximo de su primer mantenimiento preventivo anual y así, se logró poder tener un programa anual de calificación de equipos más apegado a los requerimientos de los clientes internos. Cabe mencionar que esto aplica para los equipos de fabricación, ya que como se menciono en el párrafo anterior, los equipos de acondicionamiento requieren de calificación por producto y este depende directamente del programa de acondicionamiento que genera el departamento de planeación.

Por lo anterior, la presencia del ingeniero industrial en el área de Validación y Metrología ayudará a seguir manteniendo el nivel de productividad alcanzado y mantenerse en el camino hacia la mejora continua y manteniendo la calidad hasta ahora lograda, ya que con los conocimientos adquiridos a lo largo de toda la formación profesional, se es capaz de analizar la situación presente para proponer cambios y mejoras que ayudarán en primera instancia al área, pero que tendrá impacto en todas las áreas a las cuales les ofrecemos servicio, como lo fue en este caso para la calificación de equipos.

El ingeniero industrial en esta área de trabajo, desarrolla su habilidad creadora y experiencia adquirida, a lo largo del tiempo de aplicación, siguiendo las metodologías y procesos establecidos por las políticas y formas de trabajo del área, desarrolla planes, métodos y procedimientos para



transformar lo establecido, a base de una revisión mejorada, controlar y realizar retos contra las especificaciones, ir más allá, lo que nos dará como resultado una mejora continua, que llevará a la parte de calificación de equipos a convertirse en proveedor de servicio de mayor calidad.

Buscando la integración y optimización de los recursos dados para realizar la calificación de equipos, se incrementará la productividad, no perdiendo de vista la calidad del producto a entregar, que en este caso será el documento que avalara que el equipo funciona de una manera óptima; esto ayudará a generar un bienestar compartido tanto en el área de Validación y Metrología como en las diferentes áreas a las cuales les ofrecemos el servicio.

No hay que dejar de lado a la innovación tecnológica, se debe de aprovechar al máximo los recursos entregados por la empresa, el ser productivo, también implica el saber que hacer con esa innovación, en este caso, se pueden mejorar los procesos de entrega de documentación, sistemas o software para agilizar la entrega de resultados y la comunicación.

No hay que perder de vista la comunicación, ya que es la base de todas las actividades; al igual que el respeto, los valores y la ética. Al ser integrante de un equipo de trabajo, se deben de respetar las opiniones emitidas por los demás, analizando y llegando a acuerdos, sin perder el objetivo por el que estamos ahí. Debemos de compartir la misma dirección y el sentido del grupo, eso nos permitirá llegar más rápido y fácilmente al objetivo, porque ayudándonos entre nosotros mismos los logros serán mejores y compartidos. En este aspecto, debemos de sentirnos identificados con la misión de la empresa.

Diariamente estamos tomando decisiones, en el alcance de nuestro trabajo de calificación de equipos, debemos de tomar las mejores decisiones en el momento preciso, sin que se vea afectada la calidad del producto, manteniendo una buena comunicación con los departamentos a los cuales se les dará el servicio de calificación de equipos, siempre será más fácil ponerse de acuerdo en los fines que en los medios; debemos de ser personas con liderazgo, capaces de afrontar los problemas y las situaciones que se presenten. La experiencia que se adquiere diariamente, servirá para poder afrontar mejor las futuras situaciones.

Permaneciendo en sintonía y unidos junto aquellos que se dirigen en nuestra misma dirección, es decir, buscando los mismos objetivos, el esfuerzo será mejor, será mucho más sencillo alcanzar las metas establecidas, hablando en términos de producción (cantidad de productos terminados a entregar); se estará dispuesto a aceptar, pero sobre todo a ofrecer ayuda.

Se debe de compartir el liderazgo, de respetarnos mutuamente en todo momento, compartir los problemas y los trabajos más difíciles, reunir habilidades y capacidades, combinar dones, talentos y recursos, es decir,



formar parte de un equipo de trabajo interdisciplinario que ayudará a crear una mejor visión de la solución de los problemas.

Muchas otras experiencias se han adquirido, como por ejemplo el buen manejo de instrumentos al momento de realizar calificaciones, pero mejor aún, las experiencias que más dejan son la de formar parte de un equipo de trabajo.

Si formando parte de un equipo de trabajo, independientemente de la profesión que hayamos elegido, del puesto que tengamos dentro de la empresa, nos mantenemos uno al lado del otro, apoyándonos y acompañándonos, pese a las diferencias podremos conformar un grupo humano para afrontar todo tipo de situaciones, ya que con lo que hacemos cada uno de nosotros, haciendo las cosas bien, logramos la misión de la empresa: “mejorar vidas, prolongar vidas, salvar vidas”.



7. Referencias y Bibliografía

- Norma Oficial Mexicana, NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- “Hacia una política farmacéutica integral para México”, Secretaria de Salud, 1ra Edición, México, 2005.
- Riggs, James, “*Sistemas de Producción*”, Editorial Limusa, 3ra. Edición, México, 1984.
- Feigenbaum, Armand, “*Control Total de la Calidad*”, Editorial CECSA, 3ra. Edición, México, 1997.
- Montaña, José, “ISO 9001:2000”, Editorial Trillas, 1ra. Edición, México, 2003.
- Aguilar, María Teresa, “*Preparando mi entrevista de trabajo*”, DGOSE, México Ciudad Universitaria, 2005. ISBN 970-32-0756-1

Anexo

SECRETARÍA DE SALUD

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

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

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS (MODIFICA A LA NOM-059-SSA1-1993, PUBLICADA EL 31 DE JULIO DE 1998).

JUAN ANTONIO GARCÍA VILLA, Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en lo dispuesto en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 13 Apartado A fracción I, 17 bis, 194, 194 Bis, 195, 197, 201, 210, 212, 213, 214, 257, 258, 259, 260, 261 y demás aplicables de la Ley General de; 3 fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones I, V, XI y XII; 41, 43, 47, 51 y 52 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; 28 y 39 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2 literal C fracción X y 36 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud y 3 fracción I literal b) y II, 10 fracciones IV y VIII, 12 fracción III y 15 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** de la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas practicas de fabricación para establecimientos de la industria químico farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.

CONSIDERANDO

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

Que con fecha 06 de octubre de 2005, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el **Diario Oficial de la Federación** el proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes sesenta días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

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

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

**NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-059-SSA1-2006, BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN
PARA ESTABLECIMIENTOS DE LA INDUSTRIA QUÍMICO FARMACÉUTICA DEDICADOS A LA
FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS (MODIFICA A LA NOM-059-SSA1-1993, PUBLICADA EN EL
DIARIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN EL 31 DE JULIO DE 1998)**

ÍNDICE

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Referencias
3. Definiciones
4. Símbolos y abreviaturas
5. Organización
6. Personal
7. Documentación
8. Diseño y construcción
9. Control de la fabricación
10. Equipo de fabricación
11. Desviaciones o no conformidades
12. Devoluciones y quejas
13. Retiro de producto del mercado
14. Validación
15. Control de cambios
16. Auditorías técnicas
17. Destrucción y destino final de residuos
18. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
19. Bibliografía
20. Observancia
21. Vigencia
22. Apéndice Normativo A. Áreas de fabricación farmacéutica

PREFACIO

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

SECRETARÍA DE SALUD.

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS.

Comisión de Autorización Sanitaria.

Comisión de Control Analítico y Ampliación de Cobertura.

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

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

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS.

ASOCIACIÓN FARMACÉUTICA MEXICANA, A. C.

COMISIÓN INTERINSTITUCIONAL DE BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN.

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

CÁMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.

Escuela Superior de Medicina.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Facultad de Química.

PRODUCCIÓN QUÍMICO FARMACÉUTICA, A. C.

ASOCIACIÓN MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACÉUTICOS.

GRUPO HOMOLOGADO DE VALIDACIÓN DE PROVEEDORES, A. C.

0. Introducción

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

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

1. Objetivo y campo de aplicación

1.1 Objetivo.

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

1.2 Campo de aplicación.

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

2. Referencias

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

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

2.2 NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y 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-220-SSA1-2004, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.

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

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

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

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

2.10 NOM-052-SEMARNAT-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.

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

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

3. Definiciones

Para efectos de esta Norma Oficial Mexicana se entiende por:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.37 Especificación, a la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

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

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

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

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

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

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

3.44 Firma electrónica, a la recopilación de datos de computadora de cualquier símbolo o serie de símbolos ejecutados, adoptados y certificados para que sea legalmente equivalente a su firma en manuscrito.

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

3.46 Identidad. Comprobación de la presencia de una sustancia específica.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.72 Producto terminado, al medicamento en su presentación final.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3.83 Sanitización, a la acción de eliminar o reducir los niveles de partículas viables por medio de agentes físicos o químicos posterior a la actividad de limpieza.

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

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

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

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

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

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

4. Símbolos y abreviaturas

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

%	Porcentaje
±	Más menos
≥	Mayor o igual que
≤	Menor o igual que
°C	Grado Celsius
µm	Micrómetro
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación
CD	Calificación del diseño
CE	Calificación de la ejecución o desempeño
CI	Calificación de la instalación
CO	Calificación operacional
Cofepris	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
h	Hora
HR	Humedad relativa
m/s	Metro sobre segundo
n.a.	No aplica
Pa	Pascal
PEPS	Primeras entradas, primeras salidas
PMV	Plan maestro de validación
PNO	Procedimiento normalizado de operación
UFC	Unidades formadoras de colonia

5. Organización

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.9.5 Aprobar todos los estudios del PMV.

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

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

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

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

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

5.9.11 Asegurar el cumplimiento de las correspondientes normatividades vigentes.

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

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

6. Personal

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

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

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

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

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

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

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

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

6.4.2 Se debe contar con un procedimiento para el lavado de indumentaria, que incluya la de áreas donde se fabrican productos de alto riesgo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Documentación

7.1 Generalidades.

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

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

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

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

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

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

7.1.2.5 Un formato preestablecido para registro de fechas y horas.

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

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

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

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

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

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

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

7.1.8.1 Manual de calidad.

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

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

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

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

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

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

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

7.2 Documentación legal.

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

7.2.1.1 Licencia sanitaria expedida por la Secretaría de Salud.

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

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

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

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

7.2.3 Documentación relativa al control de estupefacientes y psicotrópicos.

7.3 Documento (Expediente) maestro.

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

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

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

7.3.1.3 Procedimiento maestro de producción el cual contiene las instrucciones completas del producto, equipo, parámetros críticos, controles en proceso y precauciones a seguir. En este documento se deben indicar los rendimientos teóricos máximos y mínimos en cada etapa intermedia así como al final del proceso. Incluye los espacios para el registro de las operaciones críticas.

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

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

7.3.1.6 Especificaciones del producto en proceso y terminado.

7.3.1.7 Métodos analíticos para el producto en proceso y terminado.

7.3.1.8 Especificaciones y métodos analíticos de todos los insumos.

7.3.1.9 Especificaciones de los materiales de envase primario y secundario.

7.3.1.10 Especificaciones de los materiales impresos.

7.4 Documentación operativa.

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

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

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

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

7.4.1.4 PNO para la calibración de los instrumentos de medición.

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

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

7.4.1.7 PNO para el manejo de desviaciones o no conformidades.

7.4.1.8 PNO para el control de cambios.

7.4.1.9 PNO para el manejo de quejas.

7.4.1.10 PNO para el manejo de producto devuelto.

7.4.1.11 PNO para la compra de insumos.

7.4.1.12 PNO para la distribución de productos.

7.4.1.13 PNO para el retiro de productos del mercado.

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

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

7.5 Registros y reportes.

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

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

7.5.1.2 Etiquetas de identificación de los insumos surtidos.

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

7.5.1.4 Muestras de las etiquetas codificadas utilizadas en el lote.

7.5.1.5 Registros de cada lote, mediante los cuales pueda comprobarse que el producto fue acondicionado y controlado de acuerdo con la orden y el procedimiento de acondicionamiento vigentes.

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

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

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

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

7.5.2.1 Reportes analíticos de insumos.

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

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

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

7.5.3.1 Nombre del producto, presentación y número de lote.

7.5.3.2 Cantidad total del lote por presentación.

7.5.3.3 Identificación del cliente primario.

7.5.3.4 Cantidad enviada por cliente primario.

7.5.3.5 Fecha de envío y recibo.

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

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

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

7.5.5.1 Nombre del producto, presentación y número de lote.

7.5.5.2 Cantidad involucrada de la queja.

7.5.5.3 Motivo de la queja.

7.5.5.4 Nombre y localización de quien genera la queja.

7.5.5.5 Resultado de la investigación de la queja.

7.5.5.6 Acciones tomadas relacionadas con la queja.

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

7.5.6.1 Nombre del producto, presentación y número de lote.

7.5.6.2 Cantidad devuelta.

7.5.6.3 Motivo de la devolución.

7.5.6.4 Nombre y localización de quien devuelve.

7.5.6.5 Evaluación y destino final del producto.

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

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

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

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

7.5.7.4 Registro de las desviaciones o no conformidades, resultados fuera de especificaciones, control de cambios, devoluciones, quejas, retiro de producto del mercado incluyendo el informe de la investigación y conclusiones de las acciones realizadas.

7.5.7.5 Estudios de estabilidad.

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

7.5.7.7 Conclusiones de los resultados obtenidos.

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

8. Diseño y construcción

8.1 Diseño.

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

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

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

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

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

8.2 Construcción.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.2.11.1 Acabados sanitarios.

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

8.2.11.3 Indicadores de presión diferencial fijos.

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

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

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

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

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

8.2.16 Las áreas de producción, muestreo, pesadas, envasado primario y todas aquellas donde se encuentren expuestos componentes, productos y sus servicios inherentes (particularmente los sistemas de aire) a penicilínicos, cefalosporínicos, citotóxicos, inmunodepresores, hormonales de origen biológico,

hemoderivados, biológicos virales, biológicos bacterianos y otros considerados como de alto riesgo, deben ser completamente independientes y autocontenidas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.2.30.1 Ventilación.

8.2.30.2 Agua fría y caliente.

8.2.30.3 Lavabos.

8.2.30.4 Mingitorios e inodoros.

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

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

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

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

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

9. Control de la fabricación

9.1. Generalidades.

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

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

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

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

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

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

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

9.1.6.1 Debe haber los procedimientos que describan:

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

9.1.6.1.2 La preparación de los agentes de limpieza y sanitización.

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

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

9.1.8 Los procedimientos deben estar accesibles al personal involucrado.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.2.1 Adquisición.

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

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

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

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

9.2.2 Recepción.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.3.7 Los registros de inventario deben llevarse de tal manera que permitan la conciliación y rastreabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas.

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

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

9.4.1 Deben existir procedimientos que especifiquen:

9.4.1.1 Que se surtan insumos y productos aprobados.

9.4.1.2 Que el manejo se realice por personal autorizado.

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

9.4.1.4 Las medidas para prevenir la contaminación cruzada.

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

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

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

9.5. Control de la producción.

9.5.1 Generalidades

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.5.1.15 El rendimiento final y los rendimientos intermedios indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites, en caso de desviación o no conformidad se debe documentar y realizar la investigación correspondiente.

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

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

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

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

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

9.5.2 Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.

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

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

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

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

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

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

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

9.5.4. Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.

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

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

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

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

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

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

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

9.5.4.8 La ropa utilizada en las áreas controladas clase A, B y C (Apéndice Normativo A) debe contar con características específicas propias de acuerdo al procedimiento correspondiente, que debe indicar al menos, el tipo de material, generación mínima de partículas, características de confort, técnicas de lavado, preparación y esterilización.

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

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

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

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

9.5.4.13 Debe existir procedimiento que establezca tiempos límites:

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

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

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

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

9.6 Control del acondicionamiento.

9.6.1 Consideraciones.

9.6.1.1 Todas las operaciones de acondicionamiento deben realizarse con los materiales especificados en 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 e indicar la fecha de caducidad del producto en particular.

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

9.6.1.3 En cada línea o área sólo podrá acondicionarse un lote y presentación de producto a la vez. Antes de iniciar el acondicionamiento de un lote específico, se debe inspeccionar que el equipo y las áreas estén limpios y libres de productos, material de acondicionamiento, documentos, identificaciones y materiales que no pertenezcan al lote que se vaya a acondicionar; asimismo, las áreas y equipos deben contar con la

identificación correcta y completa del lote a ser acondicionado. Debe autorizarse la línea o área previa inspección y dejando evidencia escrita de la misma.

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

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

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

9.6.2 Control de rotulación/codificación.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.7 Maquilas.

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

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

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

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

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

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

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

9.7.8 El maquilador debe entregar el producto maquilado aprobado por 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 esta Norma Oficial Mexicana.

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

9.8 Control del laboratorio analítico.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.9 Manejo de producto fuera de especificaciones o no conforme

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9.10 Liberación de producto terminado.

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

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

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

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

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

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

9.10.3.3 Que se hayan tomado las muestras de retención correspondientes.

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

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

9.11 Control de la distribución.

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

9.11.1.1 La forma y condiciones de transporte.

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

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

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

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

9.11.3 Debe garantizarse la identificación e integridad de los productos.

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

10. Equipo de fabricación

10.1 Generalidades.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10.3 Limpieza y mantenimiento.

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

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

10.3.1.2 El método de desmontaje y montaje del equipo.

10.3.1.3 Nivel de limpieza requerido.

10.3.1.4 Lista de revisión de los puntos críticos.

10.3.1.5 Formato de reporte.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10.5 Equipo automático, mecánico y electrónico.

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

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

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

10.5.1.3 Los registros de calibración deben ser resguardados y controlados.

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

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

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

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

10.5.5 Filtros.

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

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

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

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

11. Desviaciones o no conformidades

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

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

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

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

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

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

12. Devoluciones y quejas

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

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

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

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

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

12.3.1 La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.

12.3.2 La necesidad de identificar la causa de la queja.

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

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

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

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

13. Retiro de producto del mercado

13.1 Debe existir un sistema para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva en el caso de alertas sanitarias y para productos que se sabe o se sospecha que están fuera de especificaciones.

13.2 Debe existir un procedimiento que describa:

13.2.1 El responsable de la ejecución y coordinación del retiro.

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

13.2.3 Las instrucciones de almacenaje del producto retirado.

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

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

13.2.6 La evaluación continua del proceso de retiro.

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

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

14. Validación

14.1 Generalidades

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

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

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

14.2 Planeación para la validación.

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

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

14.2.2.1 Política de validación.

14.2.2.2 Estructura organizacional para las actividades de validación.

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

14.2.2.4 Formato a usarse para protocolos y reportes.

14.2.2.5 Planeación y programación.

14.2.2.6 Control de cambios.

14.2.2.7 Referencia a documentos existentes.

14.2.3 El PMV debe contener:

14.2.3.1 Métodos analíticos.

14.2.3.2 Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.

14.2.3.3 Sistemas críticos.

14.2.3.4 Calificación de equipo de producción y acondicionamiento.

14.2.3.5 Procesos o métodos de limpieza.

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

14.2.3.7 Procesos de empaque primario y acondicionado.

14.2.4 El PMV debe indicar:

14.2.4.1 Vigencia.

14.2.4.2 Alcance.

14.2.4.3 Objetivos.

14.2.4.4 Mantenimiento del estado validado.

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

14.3 Documentación.

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

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

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

14.4 Calificación.

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

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

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

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

14.4.4.1 Construcción o modificación de áreas.

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

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

14.4.4.4 Requerimientos de calibración.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14.5 Validación de métodos analíticos.

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

14.5.1.1 Evaluación de fármacos y aditivos.

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

14.5.1.3 Validaciones.

14.5.1.4 Estudios de estabilidad.

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

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

14.6 Validación de sistemas computacionales.

14.6.1 Deben validarse los sistemas y aplicaciones computacionales relacionados con:

14.6.1.1 Transferencias de insumos y producto.

14.6.1.2 Disposición de insumos y producto.

14.6.1.3 Control de procesos y análisis.

14.6.1.4 Control de sistemas críticos.

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

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

14.6.4 Registros y firmas electrónicas.

14.6.4.1 Son considerados registros electrónicos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14.6.4.3 Para el caso de firmas electrónicas:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

14.7 Validación de sistemas críticos.

14.7.1 Deben validarse:

14.7.1.1 Agua.

14.7.1.2 Aire (comprimido y ambiental).

14.7.1.3 Vapor limpio.

14.8 Validación de la limpieza.

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

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

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

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

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

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

14.9 Validación de procesos.

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

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

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

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

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

14.10 Mantenimiento del estado validado.

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

14.10.1.1 Sistema de control de cambios.

14.10.1.2 Sistema de calibración.

14.10.1.3 Programa de mantenimiento.

14.10.1.4 Sistema de calificación de personal.

14.10.1.5 Sistema de auditorías técnicas.

14.10.1.6 Sistema de desviaciones o no conformidades.

14.10.1.7 Sistema de evaluación de proveedores.

14.10.1.8 Sistema de reporte anual de producto.

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

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

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

15. Control de cambios

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

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

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

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

16. Auditorías técnicas

16.1. Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas y externas.

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

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

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

16.2.1 La emisión de un programa.

16.2.2 Selección, adiestramiento y calificación de auditores.

16.2.3 Evidencia documentada de las auditorías.

16.2.4 Seguimiento y efectividad de las acciones correctivas tomadas.

17. Destrucción y destino final de residuos

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

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

18. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

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

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

18.2 ISO 9001:2000 Quality management systems-Requirements.

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

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

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

18.6 ISO/TC 209 & FS 209 APENDIX 1.

18.7 WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Thirtieth Report, WHO Technical Report Series 908, Geneva, 2003.

19. Bibliografía

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

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

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

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

19.5 MÉXICO. SECRETARÍA DE ECONOMÍA. Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.- México: Diario Oficial de la Federación, 14 de enero de 1999.

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

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

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

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

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

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

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

19.13 European Commission- Enterprise and Industry. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume IV. Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practice.

Annex 1 to the EU Guide to Good Manufacturing Practice: Manufacture of Sterile Medicinal Products. Brussels, May 2003.

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

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

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

20. Observancia

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

21 Vigencia

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

México, D.F., a ___ de julio de 2006.- El Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Juan Antonio García Villa**.- Rúbrica.

22. Apéndice Normativo A. Áreas 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 ⁵	(UFC)					Frecuencia de monitoreo ⁵
		(0,5 – 5 µm)	> 5 µm							
A	Preparación y llenados asépticos Llenado de soluciones parenterales con esterilización terminal ³ Pruebas de esterilidad Muestreo, pesado y surtido de componentes estériles Llenado de productos biológicos	≤ 3 520 / ≤ 3 520	29	Por turno de producción	≤ 1/m ³ y ≤ 1/placa# y ≤ 1/huella##	Diaria/ Turno de producción	Flujo vertical laminar 0,3 m/s* Flujo horizontal laminar 0,45 m/s ± 20%	Filtros terminales 99,997% eficiencia	≥15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme para área aséptica estéril, cofia, cubrebocas, cubrezapatos, guantes y goggles.
B	Entorno de clase A para productos que no llevan esterilización terminal Corredores asépticos Esclusas a cuartos de llenado Cuartos vestidores para áreas clase A	≤ 3 5200/ ≤3 520 000	0/2 930	c/ 6 MESES	≤10/m ³ y ≤5/placa# ≤5/huella# #	Diaria/Turno	n.a./ ≥20/h	Filtros terminales 99,997% eficiencia	≥15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Igual que en áreas A.
C	Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de cierre-contenedor ⁴ Entorno de clase A para productos que llevan esterilización terminal	≤ 352 000/ ≤ 3 520 000	≤2 930 / ≤29300]	c/ 6 MESES	≤100/m ³ y ≤50/placa#	Semanalmente	n.a./ ≥20/h	Filtros terminales 99,997% eficiencia	≥ 10 Pa 18°C a 25°C 30 a 65% HR	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto.
D	Almacenamiento de accesorios después del lavado pasillos a clase C Cuartos de acceso a las áreas de aisladores Cuartos incubadores	≤ 3 520 000/ 2	20 000 / 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.

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 ⁵	(UFC)	Frecuencia de monitoreo ⁶				
		(0,5 – 5 µm)	> 5 µm							
E	Preparación de formas farmacéuticas No estériles. Envasado primario de formas orales Muestreo, pesado y surtido de componentes no estériles Preparación y llenado de formas tópicas (rectales, vaginales) no estériles	Deben ser definidos por cada establecimiento con base en los resultados de su programa de monitoreo ambiental ²			≤200/m ³ o ≤100/placa #	Mensualmente	n.a. / ≥10/h	95% eficiencia	Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes, con T y HR controladas de acuerdo a las características específicas del proceso y producto, las cuales no deben de exceder de 25 C y 65% de HR	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto, cubrebocas y guantes.
F	Empaque secundario Áreas 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 solo para los laboratorios de control de calidad	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 14644. ISO 14644-1.
2. El requisito y límite dependerán de la naturaleza de las operaciones que se realicen en ella.
3. Podrá ser realizado al menos en clase C siempre y cuando se soporten con estudios de validación.
4. Podrá ser realizado al menos en clase D siempre y cuando se soporten con estudios de validación.
5. Esta frecuencia aplica para condiciones de producción en las áreas. De lo contrario referirse al numeral 9.5.4.12.
* O mayor cuando las características del producto, proceso o área lo requiera.
- # Placa de sedimentación, con exposición no mayor de 30 minutos por placa por el tiempo que dure la operación.
- ## Huella de 5 dedos a placa de contacto.
- n.a. No aplica.