**21. Apéndice A Normativo. Áreas de fabricación.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Clasificación** | **Ejemplos de procesos*a*** | **Número máximo permitido de partículas*h* totales/m3:** | | | **Partículas viables*b*** | | **Presión diferencial y flujo de aire** | **Cambios de aire por hora*i*** | **Temperatura y humedad** | **Vestimenta** |
| **Condiciones estáticas*g*/dinámicas** | | **Frecuencia de monitoreo** | **(UFC)** | **Frecuencia de monitoreo** |
| = 0.5 μm | = 5 μm |
| Clase A  (ISO-Clase 5) | Llenado aséptico.  Operaciones asépticas.  Muestreo, pesado y surtido de insumos estériles. | 3 520 / 3 520 | 20 / 20 | CONTINUO/ Durante todo el proceso de llenado | < 1/placa*b.1* < 1/m3 *b.2*  < 1/placa*b.3*  < 1/guante*b.4* | CONTINUO/ Durante todo el tiempo que dure el proceso de llenado | >15 Pa con respecto a cuartos adyacentes, aplicando un concepto de cascada*c* | n.a. | 18°C a 25°C  30 a 65% HR*f* | Overol, escafandra, gogles cubrezapatos y guantes, estériles para área aséptica. |
| Clase B | Entorno de Clase A para productos estériles que no llevan esterilización terminal.  Esclusas a cuartos de llenado.  Cuartos vestidores para áreas Clase A | 3 520 / 352 000 | 29 / 2 900 | c/ 3 meses*e* | < 5/placa*b.1* < 10/m3 *b.2*  < 5/placa*b.3*  < 5/guante*b.4* | Diaria/Turno de producción | >15 Pa con respecto a áreas no asépticas, aplicando un concepto de cascada | 20 a 50 | 18°C a 25°C  30 a 65% HR | Igual que en ISO-Clase 5 |
| Clase C  (ISO-Clase 7) | Llenado de productos con esterilización terminal.  Preparación de soluciones para filtración esterilizante, para esterilización terminal y elementos del sistema de contenedor-cierre*e*  Almacenamiento de accesorios para formas farmacéuticas estériles. | 352 000 / 3 520 000 | 2 900 / 29 000 | c/ 6 meses a excepción de llenado de soluciones con esterilización terminal que se realice c/3 meses*d* | < 50/placa*b.1* < 100/m3 *b.2*  < 25/placa*b.3*  - | Semanalmente | >10 Pa | 20 a 50 | 18°C a 25°C  30 a 65% HR | Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubrebocas y guantes |
| Clase D  (ISO-Clase 8) | Entorno de Clase C  Cuartos de aisladores.  Cuartos incubadores y de refrigeración (localizadas en áreas de producción).  Preparación y envasado primario de formas farmacéuticas no estériles.  Muestreo, pesado y surtido de insumos no estériles. | 3 520 000 / n.a. | 29 000 / n.a. | c/ 6 meses | < 100/placa*b.1* < 200/m3 *b.2*  < 50/placa*b.3*  - | Mensualmente | >5 Pa  Presión negativa donde se generan polvos con respecto a los cuartos adyacentes y positiva con respecto a donde no se generan polvos | 10 a 20 | 18°C a 25°C  30 a 65% HR | Uniforme de planta limpio; cabello, vello facial y corporal cubierto, cubrebocas y guantes |
| ISO-Clase 9 | Acondicionamiento secundario. | 35 200 000 / n.a. | 293 000 / n.a. | Anualmente | n.a. | Anualmente | Presión positiva con respecto a áreas no clasificadas. | n.a. | 18°C a 25°C | Uniforme de planta limpio; cabello cubierto. |

**NOTAS:**

***a*** Los ejemplos aquí señalados son enunciativos mas no limitativos.

***b*** El monitoreo microbiológico debe efectuarse empleando los siguientes métodos:

***b.1*** Placa de sedimentación de 90 mm de diámetro, con exposición no menor a 30 minutos y no mayor a 4 horas.

***b.2***Muestreo de aire.

***b.3***Placa de contacto 55 mm de diámetro.

***b.4***Muestreo de Guantes en 5 dedos.

***c*** La zona de flujo unidireccional debe cumplir con parámetro de velocidad de flujo 0.45 m/s ± 20%.

***d*** Puede realizarse con menor frecuencia de acuerdo al mantenimiento del estado validado.

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

***f*** Los cuartos clasificación Clase A deben cumplir con estos parámetros, no aplica para módulos de flujo unidireccional.

***g*** Los límites de partículas dadas en la tabla para condición estática pueden alcanzarse después de un corto periodo de limpieza de 15 a 20 minutos después de concluir la operación y sin operarios.

***h*** Los tamaños de muestra tomados con propósitos de monitoreo están dados en función del sistema de muestreo usado y no necesariamente el volumen de la muestra de monitoreo será la misma que la cantidad de aire tomada durante la clasificación formal del cuarto.

***i*** Este parámetro puede ser un indicador del adecuado diseño del sistema, por tanto si no existe cumplimiento al rango establecido en la tabla, debe investigarse y efectuarse la justificación técnica que evidencie que no existen fallas inherentes al diseño de las áreas.

**21.2 Apéndice B Normativo. Revisión Anual del Producto.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Revisión Anual del Producto** | | | |
|  |  | | |
| **Nombre del producto** |  | **Registro no:** |  |
| **DCI** |  | **Concentración:** |  |
| **Revisión del periodo de:** |  | **Hasta:** |  |
| **Total de lotes revisados:** | | |  |
|  | **Aprobados** | |  |
|  | **Aprobados con desviación** | |  |
|  | **Rechazados** | |  |
|  | **Total:** | |  |
| **Lotes sólo de exportación/país:** | | |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Revisión de documentación** | **Realizado por:** | **Fecha:** |
| Fórmula | *Información: Modificaciones en la fórmula cuali-cuantitativa.* | |
| Revisión de especificación del producto | *Información: Modificaciones en las especificaciones y métodos analíticos del producto.* | |
| Revisión del historial de fármacos / biofármacos / aditivos / material de envase primario | *Información: Revisar el historial de los insumos involucrados en la fabricación de los lotes del RAP, incluyendo cambios en fabricantes, cambios de especificación y métodos analíticos, referencias cruzadas, reportes y programas.* | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Revisión del sistema de gestión de calidad** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
| Desviaciones y/o producto no conforme | *Información: Incluir referencias cruzadas, reportes e investigación de fallas y CAPA asociadas.* | | | | |
| Resultados analíticos fuera de especificación (OOS) / resultados analíticos fuera de tendencia (OOT) | *Información: Incluir referencias cruzadas, reportes e investigación de fallas asociadas.*  *\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_* | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Revisión de los datos del proceso** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
| Parámetros críticos | *Información: Revisión de controles en proceso, incluir modificaciones.* | | | | |
|  |  | | | | |
|  | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Mantenimiento del estado validado** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
| Validación de proceso | *Información: Revisión de estatus de la validación de proceso, incluir revalidaciones.* | | | | |
| Validación de métodos analíticos | *Información: Revisión de estatus de la validación de métodos analíticos, incluir revalidaciones.* | | | | |
| Sistemas críticos | *Información: Descripción y revisión del estado validado.* | | | | |
|  | | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Revisión de muestras de retención** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
|  | *Información: No existen observaciones adversas sobre una muestra representativa basadas en una inspección visual.* | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Revisión de estabilidad** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
|  | *Información: El producto cumple consistentemente con la especificación a lo largo del periodo de caducidad. Refiérase a la revisión de estabilidad para el análisis de tendencias* | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Actividades subcontratadas analítico y proceso de fabricación** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
|  |  | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Modificación a las condiciones de registro** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
|  | *Información: Incluir las modificaciones técnicas y administrativas del periodo con sus referencias cruzadas al número de solicitud (total sometido, aprobado, rechazado y en evaluación por la COFEPRIS).* | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Compromisos post-mercadeo adquiridos con las entidades regulatorias** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
|  | *Incluir farmacovigilancia, estudios fase IV, planes de manejo de riesgo, planes de estabilidad adicionales.* | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Notificaciones de sospechas de reacciones adversas** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
|  | *Información: Incluir las relacionadas con la calidad y/o proceso de fabricación del producto.* | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Acciones derivadas de la revisión del rap anterior** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
|  |  | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Conclusión del RAP** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
|  | *Información:* | | | | |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Acciones derivadas de las conclusiones del RAP** | | **Realizado por:** |  | **Fecha:** |  |
|  |  | | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Resumen de la Revisión Anual del Producto** | | | |
| Realizado por: |  | Fecha: |  |
| Aprobado por: |  | Fecha: |  |
|  |  |  |  |

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_