



INSTITUTO POLITÉCNICO  
NACIONAL



UNIDAD PROFESIONAL  
INTERDISCIPLINARIA DE  
BIOTECNOLOGÍA

**Requisitos mínimos para la elaboración de  
medicamentos biotecnológicos.**

**Presenta: Irma Verónica Rita Martínez Rodríguez**

Director: M.en C. Ignacio Chargoy Ahumada

## *CARTA CESIÓN DE DERECHOS*

En la Ciudad de México, D.F. el día 2 del mes de marzo del año 2015, la que suscribe Irma Verónica Rita Martínez Rodríguez alumna del Programa de Ingeniería Biotecnológica en la Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología, con número de boleta 2011620074, manifiesta que es la autora intelectual del presente trabajo bajo la dirección del M. en C. Ignacio Chargoy Ahumada, y **No cede** los derechos del trabajo titulado Requisitos mínimos para la elaboración de medicamentos biotecnológicos, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, o datos del trabajo sin el permiso expreso de la autora. Este puede ser obtenido escribiendo a las siguientes direcciones iverimart@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

---

Nombre y firma del alumno(a)

## Índice

Resumen.....	3
<b>Introducción</b> .....	<b>4</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>6</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>7</b>
<b>Desarrollo</b> .....	<b>7</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>8</b>
Regulación de biotecnología en México .....	8
Regulación de biotecnología en el extranjero.....	9
<b>Análisis</b> .....	<b>14</b>
Requisitos mínimos necesarios para la elaboración de medicamentos biotecnológicos ...	15
Finalidad .....	15
Campo de aplicación .....	15
Definiciones .....	15
Buenas prácticas de fabricación de medicamentos biotecnológicos .....	18
Validación del proceso de manufactura de un medicamento biotecnológico .....	21
Registro sanitario de los medicamentos biotecnológicos.....	24
Control sanitario de medicamentos biotecnológicos .....	24
<b>Conclusiones</b> .....	<b>26</b>
<b>Bibliografía</b> .....	<b>27</b>

## Resumen

El objetivo de este trabajo fue establecer los requisitos mínimos necesarios para la vigilancia y regulación en la elaboración de medicamentos biotecnológicos, para asegurar un producto seguro y de calidad. Se realizó una investigación de los diferentes reglamentos, normativas, guías, y leyes que se refieren a la producción, y comercialización de biofármacos a nivel nacional y global. Posteriormente dichas normativas se analizaron y compararon entre ellas.

De esta investigación se obtuvo que en México, COFEPRIS es el principal organismo que vigila la producción y venta de biofármacos. En materia normativa lo más importante es:

- Artículo 222 bis Ley general de salud
- NOM-EM-001-SSA1-2012
- NOM -257-SSA1-2014

A nivel global

En Estados Unidos, FDA (Food and Drug Administration) es el organismo regulador más importante, y las normativas que ha creado son:

- Reporting of Biological Product Deviations in Manufacturing.
- Current Good Practice for Human Cell, Tissue, and Tissue-Based Product Inspection and Enforcement.

Los anteriores le dan poder al estado de publicar los resultados de las pruebas realizadas al medicamento.

En la Unión Europea, EMA (European Medicines Agency) es el organismo regulador más importante en esta materia. Normativas:

- Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products.
- Process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission.

Estos son los reglamentos más completos y aptos en comparación a la normativa existente en otros países. Ya que consideran como base al sistema de producción, enfatizando en la validación, evaluación, y verificación del proceso. Sensibilidad y formulación del producto.

Con lo anterior de dictamino que los Requisitos mínimos necesarios para la manufactura de medicamentos de origen biotecnológico son:

Finalidad: Campo de aplicación; Definiciones; Buenas prácticas de fabricación; Validación del proceso de manufactura; Desarrollo, Validación, Evaluación, y Verificación del proceso; Registro sanitario y Control sanitario de medicamentos biotecnológicos.

Se recomienda enfatizar en la validación, evaluación, y verificación del proceso de manufactura ya que esto asegura que el producto final sea de calidad y pureza necesarias para consumo humano.

## Introducción

La biotecnología es el empleo de organismos vivos para la obtención de un bien o servicio útil para el hombre. La Industria biotecnológica emplea tecnologías avanzadas para aplicar la biología celular y molecular a la creación de nuevos productos médicos, estos productos comprenden proteínas terapéuticas, anticuerpos monoclonales, vacunas, productos de inmunoterapia contra las alergias, componentes de la sangre y tejidos y células para trasplantes.

Los medicamentos biotecnológicos ofrecen tratamientos más específicos, precisos, predecibles, y con un menor número de efectos secundarios, ya que la biomolécula obtenida por ingeniería celular es prácticamente igual que a la sustancia biológica original, por lo que los medicamentos biotecnológicos representan un incremento en la esperanza y calidad de vida de los pacientes con enfermedades hereditarias y crónicas degenerativas.

Es necesario permitir a la población mexicana tener acceso a medicamentos biotecnológicos. Así mismo es necesario regular la fabricación de los productos de origen biotecnológico conforme a lo establecido en la legislación vigente y fortalecer el marco regulatorio que los norma. [1]

**Tabla 1. Variedad de moléculas orgánicas denominadas como Medicamentos Biotecnológicos.**

<b>Ejemplos de moléculas que actúan como fármacos Biotecnológicos<sup>[2]</sup></b>	
Hormonas	Citoquinas
Factores de Coagulación	Anticuerpos Monoclonales
Enzimas	Fragmentos Proteicos
Proteínas Recombinantes	Vacunas
Ácidos Nucleicos	Oligonucleótidos antisentido

## Principales características de los medicamentos biotecnológicos

A diferencia de los fármacos de síntesis química tradicional, las moléculas obtenidas por procesos biotecnológicos suelen ser proteínas de alto peso molecular, con un tamaño que puede superar hasta 1000 veces al de las moléculas de síntesis química <sup>[3,4]</sup>. Su estructura química, por ejemplo, es más compleja, ya que se trata con frecuencia de proteínas que contienen un número elevado de aminoácidos con una determinada secuencia, con especificidad en el número y localización de los puentes disulfuro e incorporación de una o varias moléculas de carbohidratos que son necesarias para la actividad biológica. La cadena proteica puede presentar además hélices en distinto número, tamaño y configuración. Los fármacos biotecnológicos se obtienen mediante métodos de producción complejos, como los que se observan en la siguiente imagen:

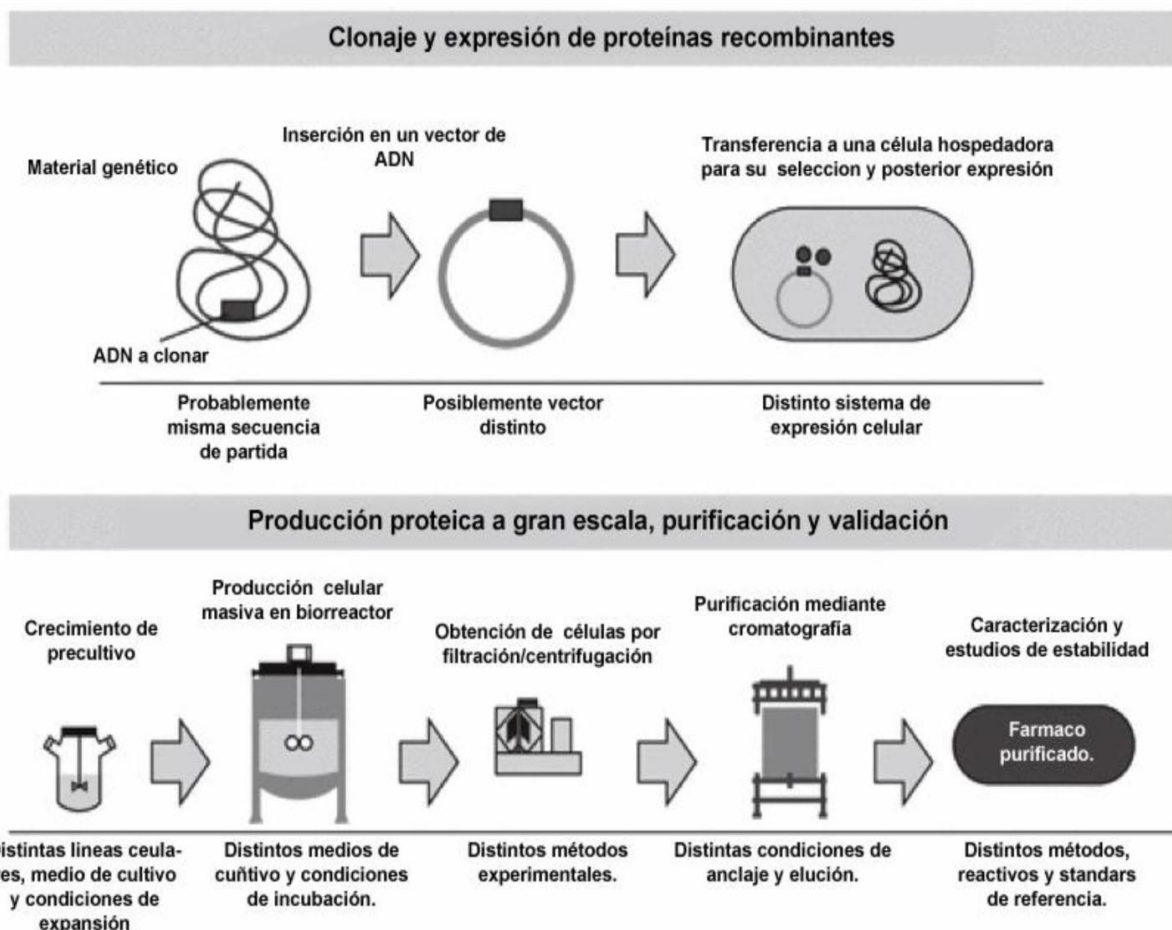


Ilustración 1. Proceso de manufactura de medicamentos biológicos. Adaptado de Biosimilars of biological drug therapies [4]

## Antecedentes

El rápido avance en el desarrollo de medicamentos biotecnológicos en el mundo ha rebasado la capacidad de las diferentes autoridades sanitarias para su regulación, por lo que la legislación de cada país ha tenido que adaptar sus marcos regulatorios para autorizar dichos medicamentos.

En México, el 35% de las solicitudes de nuevos registros de sustancias innovadoras se encuentran relacionados con moléculas derivadas de procesos biotecnológicos, especialmente en materias relacionadas con la atención al cáncer y enfermedades reumatológicas y neurológicas. Es necesario permitir a la población mexicana tener acceso a medicamentos biotecnológicos, así mismo como su regulación.

El jueves 11 de junio del 2009 el ex-presidente Felipe de Jesús Calderón Hinojosa decreto la adición del artículo 222 bis a la ley general de salud cuyo objetivo es poder establecer la reglamentación de los medicamentos biotecnológicos para garantizar su seguridad y eficacia.

El pasado 19 de octubre de 2011, se publicó en el Diario Oficial de la Federación un decreto que reforma y adiciona diversas disposiciones al Reglamento de Insumos para la Salud, con el fin de verificar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biocomparables y biotecnológicos innovadores, en función de las características y complejidad de su propia naturaleza.

Hecho que hizo necesario el crear una norma que regule el procedimiento para el otorgamiento del registro sanitario de los medicamentos biotecnológicos y su producción en México. Por lo cual la Secretaría de Salud publicó el 20 de septiembre del 2012 la Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia.

**Tabla 2. Estimación de gasto de medicamentos biotecnológicos en México en el 2012 de acuerdo a la COFEPRIS.**

<b>Concepto</b>	<b>Monto</b>
Total estimado de gastos en medicamentos en México.	\$301,344,599,689
Gasto en medicamentos biotecnológicos	5%
Total estimado de gasto de medicamentos biotecnológicos en México	\$15,067,229,984

Con la publicación de esta norma, México se integraría a países como Estados Unidos, la Unión Europea y Japón, que tiene reglamentos específicos para estos nuevos medicamentos considerados el futuro de la industria. Sin embargo el 22 de octubre del 2013 se transmitió el aviso de cancelación de la NOM-EM-001-SSA1-2012.

Finalmente el 11 de diciembre del 2014 se publicó en el diario oficial de la federación la NOM-257-SSA1-2014, En materia de Medicamentos Biotecnológicos. La cual entro en vigor el pasado 11 de febrero del 2015. Por lo cual en la actualidad México cuenta con una norma que sienta las bases para la futura regulación sanitaria en materia de fármacos biotecnológicos. Sin embargo aun no se puede garantizar la seguridad, eficacia y calidad de este tipo de medicamentos en el país, y el desarrollo económico de este sector queda rezagado.

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

- Establecer los requisitos mínimos necesarios para la vigilancia y regulación en la elaboración de medicamentos biotecnológicos para asegurar a los consumidores un producto seguro y de calidad.

### **Objetivos Particulares**

- Comparar el marco normativo actual del país en materia de fármacos biotecnológicos con otros países con la finalidad de adquirir una prospectiva global en este tema.
- A partir de la información recabada, determinar los requisitos críticos para asegurar una buena calidad y seguridad en la elaboración de biofármacos.

## **Desarrollo**

Con la finalidad de establecer e identificar los requisitos mínimos necesarios para la vigilancia y regularización en la elaboración de medicamentos biotecnológicos en el país, se realizó una investigación y revisión bibliográfica de los diferentes reglamentos, normativas, guías, y leyes que se refieren a la producción, y comercialización de medicamentos de origen biotecnológico, existentes en el país, así como en otros países. Y que garantizan un producto final de calidad. Posteriormente dichas normativas se analizaron y compararon entre ellas. De esta forma se identificaron los requisitos críticos clave para un proceso de manufactura.



## Resultados

Con base a la investigación realizada, se encontró que el país no cuenta con normativa que permita la correcta y necesaria regularización de bifarmaco. A su vez, la investigación arrojó información relevante proveniente de la Unión Europea y de Estados Unidos. A continuación se expondrán los reglamentos, o leyes que se encontró durante la investigación respecto a medicamentos Biotecnológicos.

### Regulación de biotecnología en México

En México, la reglamentación de productos biotecnológicos se basa primeramente en la Constitución, misma que establece las líneas generales que tienen que seguir las dependencias gubernamentales, según la Ley General de Salud, la Ley Federal de Sanidad Vegetal, la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Ley Federal sobre Producción, Certificación y Comercio de Semillas, diversas normas oficiales y otros ordenamientos reglamentarios. En México la principal organización especializada en la vigilancia, y regularización de biofármacos es el SEPB (Subcomité de Evaluación de Productos Biotecnológicos), el cual esta aunado a la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios). Y solamente existe una Norma oficial Mexicana referente a la regulación de este tipo de fármacos. Lo que se encontró referente a este tema es:

- El artículo 222 bis de la ley general de salud, el cual fue adicionado en el 2009 a dicha ley, y cuyo objetivo es poder establecer la reglamentación de los medicamentos biotecnológicos para garantizar su seguridad y eficacia.
- La Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012 Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia. Publicada el 20 de septiembre del 2012 y cancelada en octubre del 2013.
- Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, En materia de Medicamentos Biotecnológicos. Publicada el 11 de diciembre del 2014, esta norma entro en vigor el 11 de febrero del 2015.

## **Regulación de biotecnología en el extranjero**

Las leyes, normas, y guías referentes a medicamentos de origen Biotecnológico que se tomaron a consideración en la investigación pertenecen a la unión Europea y a los Estados Unidos. Ya que son los países que cuentan con mayor desarrollo de normativas al respecto.

### **Estados Unidos**

El gobierno de los Estados Unidos creó la agencia OSTP (Office of Science and Technology Policy), la cual se encarga de coordinar el marco de reglamentación de biotecnología, de esta agencia se desprenden tres organismos: DOA (Department of Agriculture), FDA ( Food and Drug Administration), y EPA (Environmental Protection Agency). De estos organismos solamente la FDA está relacionada con el control, vigilancia y regularización de medicamentos biotecnológicos, así como la salida de estos al mercado. Los reglamentos más destacados en este tema son:

- El reglamento Biological Products: Reporting of Biological Product Deviations in Manufacturing, publicado 7 de Noviembre del 2000 por la FDA, el cual establece requisitos en la manufactura de medicamentos biotecnológicos, y su comercialización, así como los requerimientos a cumplir para reportar errores o accidentes en la manufactura del producto.
- Derivada de la reglamentación anterior el 24 de noviembre del 2004 se publicó el reglamento Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments; Inspection and Enforcement, entró en vigor el 25 de mayo de 2005. Este reglamento contiene los requerimientos del reglamento del cual deriva, especializándolos en productos derivados de tejido, células y sangre humana. La finalidad de este nuevo reglamento es evitar contaminaciones en este tipo de productos que puedan derivar en afectaciones a la salud de los consumidores.
- La FDA, EPA y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos crearon un reglamento para la regularización de organismos y productos genéticamente modificados, con la finalidad establecer pruebas que puedan garantizar la seguridad del producto, este reglamento también le da la facultad al estado de publicar los resultados de las pruebas.

## Unión Europea

En junio de 1996 se fundó una de las primeras asociaciones referentes a biotecnología en la Unión Europea, la cual es la EBSA (European Biosafety Association), que actualmente sigue vigente. Otros organismos referentes a biotecnología existentes son EUFIC (European Food Information Council), y EMA (European Medicines Agency). Estos organismos son los principales encargados de la vigilancia, protección y regularización de la biotecnología en los campos ambiental, médico y alimenticio. EMA se especializa en el área referente a fármacos, así mismo las guías y reglamentos creados por esta agencia son los más importantes en materia de regularización de biofármacos, de estos los más importantes son:

- El reglamento Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products, creado en octubre de 1999, entro en vigor en abril del 2000. Establece consideraciones generales y específicas, referentes a la caracterización, manufactura, estabilidad y actividad de la sustancia activa, al igual que la estabilidad y formulación final del medicamento.
- Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission. Esta guía fue publicada el 25 de abril del 2014, para consulta al público, dicha consulta término en octubre del 2014, fue aprobada, y próximamente entrara en vigor. Esta guía que se apoya en otras bases legales establece consideraciones que se deben de cumplir relacionadas a el desarrollo del proceso de manufactura, y a la validación del proceso, dentro de esto último se establecen requerimientos para el proceso Up stream y Dow stream del sistema de producción del biofármaco.

Tabla 3. Comparación de normativas respecto a cada país [24-29].

País	Normativa	Contenido
México	Ley general de salud artículo 222 bis.	Definición de lo que se considera como medicamento biotecnológico. Establece la obligación de obtener un registro sanitario para el fármaco. Realización de Farmacovigilancia para el producto. Etiquetado del biofarmaco con la sustancia activa y el origen de esta.
	NOM-EM-001-SSA1-2012.	Introducción. Objetivo y campo de aplicación. Referencias. Definiciones. Símbolos y abreviaturas. Requisitos de: Buenas prácticas de fabricación Registro sanitario de Aplicados a los que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Farmacovigilancia de los medicamentos biotecnológicos. Concordancia con normas internacionales y mexicanas. Bibliografía. Observancia de la norma. Vigencia. Apéndice normativo A. Formatos de Protocolo Clínico para estudios de Biocomparabilidad. Apéndice normativo B. Formatos de Protocolo preclínico.
	NOM -257-SSA1-2014.	Introducción. Objetivo. Campo de aplicación. Referencias. Símbolos y abreviaturas. Directrices generales de operación para la evaluación de la información técnica y científica presentada durante el proceso de la solicitud de registro de medicamentos biotecnológicos. Control de la fabricación de medicamentos biotecnológicos. Autorización de protocolos. Farmacovigilancia de medicamentos biotecnológicos. Requisitos para el reconocimiento de medicamentos biotecnológicos de referencia. Estudios de biocomparabilidad de medicamentos biotecnológicos. Concordancia con normas internacionales y mexicanas.

		<p>Bibliografía.  Observancia de la Norma.  Vigencia.</p>
Estados Unidos	<p>Biological Products: Reporting of Biological Product Deviations in Manufacturing.</p>	<p>Antecedentes.  Introducción.  Organismos Elaboradores.  Definiciones.  Objetivos.  Alcance.  Obtención de licencia adecuada para manufactura.  Medidas para garantizar pureza y seguridad del producto.  Controles para el proceso de manufactura.  Controles para el proceso de etiquetado.  Controles para la distribución del producto.  Eventos o accidentes a reportar en el sistema de producción.  Cuando reportar y como.  Tipo de producto o empresa a la cual es aplicable el reglamento.  Vigilancia del mismo.  Vigencia.</p>
	<p>Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments; Inspection and Enforcement.</p>	<p>Antecedentes.  Introducción.  Alcance.  Autoridad legal.  Funciones.  Medidas para garantizar pureza y seguridad del producto.  Controles para el proceso de manufactura.  Controles para el proceso de etiquetado.  Controles para la distribución del producto.  Validación.  Verificación.  Eventos o accidentes a reportar en el sistema de producción  Requerimientos para prevenir contaminación que derive en una enfermedad al paciente.  Medidas a tomar con lotes contaminados.  Retiro del mercado.  Control y monitoreo.  Bibliografía.</p>

	FDA, EPA y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos crearon un reglamento.	<p>Antecedentes.  Introducción.  Marco legal.  Pruebas para determinar los componentes del producto y cantidades.  Pruebas para determinar la pureza y actividad del reactivo.  Formularios y reportes.  Publicación de resultados.  Referencias legales.</p>
Unión Europea	Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products.	<p>Introducción.  Consideraciones generales.  Consideraciones específicas.  Caracterización del producto.  Proceso de manufactura.  Compatibilidad del producto con el organismo.  Sensibilidad y actividad de la sustancia.  Sensibilidad de la formulación del producto.</p>
	Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission.	<p>Introducción.  Alcance.  Bases legales.  Desarrollo de procesos.  Validación del proceso.  Evaluación del proceso.  Verificación de procesos.  Puntos de verificación de proceso en curso para tener en cuenta en la validación del proceso:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Proceso Upstream.</li> <li>• Proceso Downstream.</li> </ul> <p>Definiciones.  Referencias.</p>

## Análisis

Como se puede observar de acuerdo con los resultados, y con la Tabla 4. Comparación de normativas respecto a cada país. México solo cuenta con una NOM que funge como legislación actual vigente y concerniente a biofármacos. La Ley general de salud artículo 222 bis, establece la necesidad de la creación de una norma para el tema. El proyecto cancelado de norma NOM-EM-001-SSA1-2012, es una combinación entre la NOM-073-SSA1-2005 Estabilidad de fármacos y medicamentos, y la NOM-164-SSA1-1998 Buenas prácticas de fabricación para fármacos. Si bien la NOM-164-SSA1-1998 es una base importante para toda empresa dentro de esta industria, su conjunción con la NOM-073-SSA1-2005 no establece de forma satisfactoria una legislación para los fármacos de origen biotecnológico. La NOM-257-SSA1-2014, En materia de Medicamentos Biotecnológicos. Y que es la que está actualmente en vigencia tampoco establece de la correcta regulación en la elaboración de biofármacos, sin embargo esta norma es el marco de apertura para lograrlo, ya que su finalidad es informar de los procedimientos a realizar para la obtención de registro sanitarios del fármaco, los programas que debe implementar y cumplir la empresa productora, así como las instancias (COFEPRIS) responsables de la vigilancia de estos protocolos, y de otorgar el registro sanitarios anteriormente mencionado.

La legislación más importante en Estados Unidos referente a biofármacos está enfocada vigilar, y reportar, el proceso de manufactura del medicamento, al igual que su etiquetado, y controlar la pureza del producto y/o su contaminación, además de dar poder al estado de publicación de los resultados de las pruebas realizadas a el medicamento, a partir de estas los consumidores deciden si consumen dicho producto, sin embargo si no causan alguna enfermedad en el paciente estas no son retiradas del mercado, por lo que esta normativa no es estricta.

Los reglamentos publicados por la EMA pertenecientes a la Unión Europea, son los más completos y aptos para regular la producción de un biofarmaco. Esto se debe a que dichas normas consideran como base el sistema de producción, así como su validación, evaluación, y verificación en todo el proceso. De igual esta reglamentación considera la sensibilidad y formulación del producto. Con estos puntos asegura que el fármaco biotecnológico sea puro y seguro para los consumidores.

# Requisitos mínimos necesarios para la elaboración de medicamentos biotecnológicos

## Finalidad

Establecer los requisitos mínimos necesarios para las Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos biotecnológicos

Determinar los criterios y requisitos a que se deben sujetar los solicitantes de un registro sanitario de biotecnológicos.

Establecer criterios para la Validación, Evaluación, y Verificación del sistema de producción, con el fin de garantizar un producto estable, puro y seguro. [24,29]

## Campo de aplicación

### Campo de aplicación

Obligatorio para los titulares del registro sanitario, establecimientos dedicados al proceso de medicamentos biotecnológicos y para todos los solicitantes de un registro sanitario relacionados con medicamentos de biotecnológicos.

## Definiciones

Tabla 4. Conceptos [24]

Termino	Definición
<b>Aditivo</b>	Toda sustancia que se incluya en la formulación de los medicamentos y que actúe como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad.
<b>Afinidad</b>	Suma de todos los enlaces que participan para estabilizar la unión entre dos moléculas (anticuerpo-antígeno, ligando-receptor, etc.) definida por una constante de equilibrio (K) según la ley de acción de masas.
<b>Banco Celular de Trabajo</b>	Al que se prepara de alícuotas de una suspensión homogénea de células obtenidas de cultivar el Banco Celular Maestro bajo condiciones de cultivo definidas
<b>Banco Celular Maestro</b>	Alícuota de una colección celular que ha sido preparada de las células clonadas seleccionadas bajo condiciones definidas, contenida dentro de múltiples envases y almacenada bajo condiciones específicas.
<b>Biofármaco</b>	A toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga actividad farmacológica, que se identifique por sus propiedades físicas, químicas y biológicas y que reúna las condiciones para ser empleada como principio activo de un medicamento biotecnológico.
<b>Buenas Prácticas de Fabricación</b>	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.



<b>Buenas Prácticas de Laboratorio</b>	Al conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.
<b>Calibración</b>	La demostración de que un instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por una referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones apropiado.
<b>Calidad</b>	La aptitud de un fármaco o medicamento para su uso previsto. Este término incluye atributos como la identidad, potencia y pureza
<b>Certificado analítico</b>	Documento que avala los resultados obtenidos en un estudio para determinar la composición o naturaleza de una muestra, de conformidad con las disposiciones de la Ley, el presente Reglamento y demás disposiciones aplicables.
<b>Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación</b>	Documento emitido por la Autoridad Sanitaria de un país, posterior a una visita de verificación sanitaria realizada a un establecimiento, para confirmar su estado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación conforme al marco regulatorio sanitario aplicable.
<b>Certificado de Libre Venta</b>	Documento emitido por la autoridad competente de un país en el cual se avala la comercialización de un medicamento por un laboratorio farmacéutico bajo las condiciones sanitarias autorizadas.
<b>Circuito de retroalimentación</b>	Ajustes en el proceso basado en la información de realimentación.
<b>Clona</b>	Copia idéntica de un organismo a partir de su ADN y producido de forma asexual.
<b>Contaminante</b>	Impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, introducidas a una materia prima, intermedio o fármaco durante la producción, muestreo, empaque o re empaque, almacenamiento o transporte.
<b>Control en proceso</b>	Verificaciones realizadas durante la fabricación para el seguimiento, y de ser necesario, ajuste del proceso y/o a la supervisión para asegurar que el intermedio o fármaco cumpla con sus especificaciones.
<b>Eficacia</b>	Grado en que una intervención o tratamiento origina un resultado esperado en ciertas condiciones, medido en el contexto de un Ensayo Clínico o Preclínico Controlado.
<b>Estabilidad</b>	Capacidad de un biofármaco o un medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su período de vida útil.
<b>Estabilidad Genética</b>	Velocidad de mutación, o alteraciones estructurales que puede sufrir el plásmido, o el banco celular maestro.
<b>Estrategia de control</b>	Conjunto planificado de controles, derivado de producto actual y la comprensión del proceso que garantiza el rendimiento del proceso y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con la sustancia activa y los materiales y componentes de productos final, instalaciones y condiciones de funcionamiento para los equipos, controles durante el proceso.
<b>Evaluación del proceso</b>	Estudios realizados a pequeña y / o grande escala, debe proporcionar evidencia de que el proceso de fabricación y cada paso operativo se han diseñado de manera adecuada y se controlan para obtener un producto con la calidad deseada.
<b>Folding o Plegamiento.</b>	Proceso por el que una proteína alcanza su estructura tridimensional, permitiendo que pueda cumplir con su función biológica y que sea funcional.
<b>Insumos</b>	A todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y producto que se reciben en una planta.
<b>Línea Celular</b>	Al tipo de población celular originada por subcultivos consecutivos de una población celular que puede ser almacenada.
<b>Lote</b>	A la cantidad específica de cualquier materia prima o Insumo, que haya sido elaborada en un ciclo de producción, bajo condiciones equivalentes de operación y durante un período determinado.

<b>Lote de producción</b>	Al lote destinado para comercialización.
<b>Materia prima</b>	Cualquier ingrediente utilizado en la producción de un medicamento incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final.
<b>Medicamentos</b>	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. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios
<b>Medicamento biotecnológico</b>	A toda sustancia que haya sido producida por biotecnología molecular, que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica, que se identifique como tal por su actividad farmacológica y propiedades físicas, químicas y biológicas.
<b>Plásmido</b>	Forma no celular de vida, fragmento circular de ADN o ARN bicatenario que contienen unos cuantos genes. Actúan y se replican de forma independiente al ADN celular. No producen enfermedades pero inducen pequeñas mutaciones en las células. Se utilizan como vectores en manipulación genética.
<b>Proceso de verificación continuo</b>	Enfoque alternativo para el proceso de validación en el que el rendimiento del proceso de fabricación se supervisará y evaluará de forma continua.
<b>Pureza</b>	Grado en el que una entidad química o biológica está presente en una sustancia.
<b>Rango de operación normal (NOR)</b>	Describe una región alrededor de las condiciones de operación de destino que contiene la variabilidad operativa típica y está dentro de los rangos aceptables.
<b>Realimentación</b>	Modificación o control de un proceso o un sistema basado en sus resultados y efectos.
<b>Sistema de gestión de calidad</b>	A la manera como la organización dirige y controla las actividades de su organización asociadas con la calidad.
<b>Validación del proceso</b>	Evidencia documentada que el proceso, operado dentro de los parámetros establecidos, puede llevarse a cabo de manera eficaz y reproducible para producir un medicamento que cumpla con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.
<b>Verificación de procesos</b>	Estudios que deben confirmar que el proceso de fabricación se realizó con eficacia y es capaz de producir una sustancia activa.
<b>Verificación de procesos en curso</b>	Evidencia documentada de que el proceso permanece en un estado de control durante la fabricación comercial.

## **Buenas prácticas de fabricación de medicamentos biotecnológicos**

### **Requisitos que deben cumplir los fabricantes [9, 19, 24]**

**Organización y personal:** El establecimiento debe contar con personal que tenga formación y entrenamiento en las técnicas usadas en la fabricación de biofármacos y medicamentos biotecnológicos.

**Diseño y construcción:** Las áreas de fabricación, deben tener en cuenta si el proceso es cerrado, abierto o contenido, aplicar esta clasificación para efectuar un adecuado control del riesgo de contaminación.

**Equipos:** Los sistemas de canalización, las válvulas y los filtros de venteo, se deben diseñar de tal forma que faciliten su limpieza y, en su caso, esterilización. La esterilización de los accesorios de tanques de fermentación y cultivo que lo requieran debe hacerse siguiendo un proceso validado. El equipo utilizado durante el manejo de los organismos vivos, así como equipos de purificación debe ser diseñado de forma que mantenga los cultivos en estado puro y libre de contaminación.

**Insumos:** Las materias primas empleadas que sean substratos para microorganismos indeseables (contaminantes) requieren un control de los mismos durante la fabricación. Las especificaciones de las materias primas utilizadas en las etapas de creación de los Bancos Celulares Maestro y de Trabajo, deben incluir: fuente, origen y controles necesarios para asegurar su pureza.

**Bioproceso:** Se deben establecer controles apropiados en todas las etapas de fabricación para garantizar la calidad del fármaco. El personal debe estar capacitado en procesos biotecnológicos. Todos los equipos empleados deben esterilizarse después de su uso.

Los controles de proceso deben tener en consideración, lo siguiente:

- El mantenimiento de bancos celulares y lote semilla.
- La preparación del inóculo y la propagación del cultivo.
- Control de los parámetros críticos.
- Seguimiento del proceso de crecimiento celular, pureza microbiana y viabilidad celular.
- Recolección de la biomasa, purificación, filtración y concentración.
- Control de impurezas, ya sea que deriven del proceso o sean contaminantes de los insumos empleados.

Todos los eventos de contaminación deben identificarse, investigarse, documentarse, determinar la(s) causa(s) y establecer las medidas correctivas y preventivas necesarias. Contar con un PNO al respecto.

Bancos celulares: Deben ser mantenidos de forma separada de otros materiales, bajo condiciones de almacenamiento diseñadas con el objetivo de mantener su viabilidad y evitar su contaminación. Se debe contar con un PNO que garantice el control de uso, manejo y mantenimiento de los Bancos Celulares Maestro y de Trabajo.

Cultivo celular: Dar seguimiento y controlar el crecimiento celular, la pureza, rendimiento, así como la renovación de medio de cultivo. Se debe contar con los PNO's de inactivación biológica cuando se manejen tejidos animales y cultivos celulares de microorganismos, particularmente cuando estos posean un alto riesgo de contaminación cruzada.

Recolección de biomasa y purificación: Realizarse en áreas y con equipos diseñados para reducir al mínimo la contaminación. Se debe documentar y validar el proceso de limpieza y regeneración de las resinas y equipos utilizados en los pasos de purificación.

Garantía de calidad: Se debe demostrar mediante estudios de estabilidad, la consistencia de la actividad biológica dentro de los límites establecidos en las especificaciones de medicamentos biotecnológicos.

El fabricante del biofármaco debe contar con un programa de visita y sistema de auditorías para garantizar que los distribuidores cumplen con los requerimientos establecidos para el almacenamiento de los productos. Y validar a los distribuidores a emplear.

Garantía de Calidad: El fabricante debe contar con un sistema de garantía de calidad de amplio alcance que incorpore las Buenas Prácticas de Manufactura y de control de calidad. Debe determinen las etapas críticas de los procesos de fabricación y los parámetros de control de las mismas.

Personal adecuadamente calificado y capacitado en la elaboración de medicamentos biotecnológicos, para su control en proceso y liberación final.

Control de Calidad: Todo poseedor de una autorización de fabricante de medicamentos biotecnológicos debe contar con un departamento de control de calidad independiente de la producción.

.El control de calidad al producto en proceso y al producto terminado debe comprender las siguientes actividades y demás ensayos, según corresponda, conforme lo describen las farmacopeas oficiales vigentes:

- Inspección y muestreo.
- Verificación del peso promedio o volumen promedio, según la forma farmacéutica.
- Ensayos físico-químicos: características fisicoquímicas según la forma farmacéutica.
- Control Microbiológico.
- Control Biológico.

**Saneamiento e Higiene:** El lavado de los uniformes utilizados en las áreas productivas debe efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas.

**Producción:** Las áreas dedicadas a la fabricación de medicamentos biotecnológicos deben destinarse exclusivamente para dicho fin.

**Personal:** El personal deberá estar capacitado en las Buenas Prácticas de Manufactura de medicamentos biotecnológicos.

**Áreas:** Las instalaciones deben ser ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error y que permita una adecuada limpieza con el fin de evitar contaminación. La limpieza de las áreas entre una producción y otra, debe garantizar que no quedan residuos del medicamento biotecnológico anterior, ni contaminación. Se debe realizar la validación del proceso de limpieza de áreas y equipos.

**Requisitos para la Liberación de medicamentos biotecnológicos**

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

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.

- Además del expediente de lote deben tomarse en consideración como mínimo:
- El sistema de control de cambios para revisar que no haya cambios abiertos que impacten al lote que va a ser liberado.
- Los resultados del programa de monitoreo ambiental para revisar que no impactan al lote que va a ser liberado.
- Que se hayan tomado las muestras de retención correspondientes.

# **Validación del proceso de manufactura de un medicamento biotecnológico**

## **Desarrollo de procesos**

El objetivo es establecer un proceso de fabricación comercial capaz de producir consistentemente una sustancia activa de calidad. El desarrollo de procesos comprende un papel esencial en la definición de los criterios y condiciones que se abordarán en los estudios de validación de procesos.[15]

El desarrollo del proceso de fabricación debe identificar: insumos y salidas para cada operación del proceso.

Documentado e identificar y justificar los atributos de los materiales y de los parámetros del proceso, que tienen el potencial de tener un efecto sobre los atributos críticos para la calidad de la sustancia activa o del rendimiento durante proceso de manufactura.

## **Validación del Proceso**

Actividades para la validación del proceso:

- La evaluación cada paso operacional del proceso y del proceso general.
- Verificar que el proceso de producción para los lotes a escala comercial funcionará como es debido.

Se deben realizar estudios a pequeña escala con la finalidad de modelar de forma representativa y adecuada el proceso. Representando de esta forma el proceso de producción a escala comercial, identificando de esta forma los atributos críticos, y las fuentes de variabilidad de los mismos. [27]

## **Evaluación del proceso**

Los estudios para la evaluación del proceso deben presentar pruebas de que el sistema de operación y los controles de proceso son realizados de acuerdo con la descripción de los mismos, así mismo deben demostrar que el proceso de fabricación y cada paso en el proceso han sido diseñado adecuadamente, para obtener un producto de la calidad.[27]

Estos estudios deben incluir la evaluación de la capacidad de cada paso del proceso, para obtener un producto intermedio de la calidad ya sea en pequeña o a gran escala. Los resultados de las entradas y salidas se deben presentar para cada paso. Estos datos deberán demostrar que se opera dentro de los rangos de entrada propuestos, y que la producción cumple con los criterios de calidad pertinentes. El resultado de los estudios de evaluación sirve como la base principal de la definición de la estrategia de control y también en el establecimiento de los criterios de aceptación para los estudios de verificación.

Por lo general, los estudios de validación a gran escala deben incluir los datos derivados del proceso de fabricación final y sitios utilizados para la manufactura del producto a ser comercializado.

### **Verificación del proceso**

Los estudios deben confirmar que el proceso de fabricación final se lleva a cabo de manera eficaz y es capaz de producir una sustancia activa, según sus controles predeterminados y criterios de aceptación. [27]

El número de lotes a los que se realizaran los análisis depende de varios factores:

- Complejidad del proceso en curso de validación.
- Nivel de la variabilidad del proceso.
- Cantidad de datos.
- Frecuencia y causa de desviaciones entre los lotes.

### **Puntos a tener en cuenta en la validación del proceso**

#### **Proceso Upstream [25, 27]**

Su validación normalmente incluye la evaluación y la verificación de los pasos para el cultivo celular, desde la introducción del material de partida en el proceso de fabricación hasta la cosecha de la biomasa, garantizando que estos son capaces de realizarse según lo previsto. Este proceso se basa en el análisis de la sustancia y de intermedios obtenidos durante la elaboración del producto.

#### **Evaluación de proceso Upstream**

Para este proceso se deben evaluar las siguientes actividades:

- Evaluación de los rasgos específicos de las células (características morfológicas, características de crecimiento, el número de células, viabilidad, marcadores inmunológicos, la productividad del producto deseado, oxígeno o tasas de consumo de glucosa, amoníaco, o la tasa de producción de lactato).
- Los parámetros del proceso
- Las condiciones de funcionamiento (tiempo, temperatura, velocidad de agitación, volúmenes de trabajo).

Las condiciones utilizadas para terminar el ciclo de cultivo célula e iniciar la cosecha deben ser adecuadamente definidas y evaluadas.

Analizar el impacto potencial de materias primas, la variabilidad de estos materiales y su influencia en la calidad del producto.

## **Verificación del proceso Upstream**

Las actividades para la verificación deben centrarse en la confirmación de la consistencia de los indicadores de desempeño y los atributos de calidad cuando las condiciones de funcionamiento y parámetros de proceso se ajustan a rangos normales de operación. Estos estudios deben incluir todas las etapas de cultivo y cubrir toda la duración del proceso.

## **Proceso Downstream [27]**

Comienza con el primer paso después de la cosecha y conduce a la obtención del producto final con la calidad deseada: puede incluir los pasos necesarios para la disrupción celular, la concentración de producto, refolding de la proteína o modificaciones potenciales para la proteína de interés y la purificación del mismo.

## **Evaluación de proceso Downstream**

Evaluar la capacidad de los procedimientos de purificación propuestos para entregar el producto deseado y para la eliminar de las impurezas relacionadas con el proceso a niveles aceptables. Esto generalmente incluye el establecimiento de métodos analíticos adecuados necesarios para su detección y una estimación de la capacidad de concentración o extracción para cada operación, seguido de la determinación de los criterios de aceptación correspondientes. Las condiciones del proceso y los parámetros de rendimiento deben ser evaluados de forma apropiada. Los estudios a pequeña escala se consideran apropiados para estimar y establecer el número máximo de ciclos de purificación, siempre que la verificación a escala industrial se realice en forma permanente, para confirmar el rendimiento, de acuerdo con un protocolo aprobado.

## **Verificación del proceso Downstream**

Las actividades de verificación deben confirmar la capacidad de purificación del, muestra que los parámetros del proceso y los indicadores de rendimiento de acuerdo a los rangos normales aceptables, son capaces de generar constantemente la calidad específica y activa deseada para la sustancia en cada etapa del proceso.



## **Registro sanitario de los medicamentos biotecnológicos**

Requisitos documentales:

Documentación que demuestre que es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial. [29]

Para medicamentos biotecnológicos de fabricación nacional:

- Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación
- Copia simple de Licencia Sanitaria y del Aviso de Responsable Sanitario.

Para medicamentos biotecnológicos de fabricación extranjera:

- El Certificado de Libre Venta
- Certificado de Buenas Prácticas
- El documento que acredite a un representante legal con domicilio en el país.

## **Control sanitario de medicamentos biotecnológicos**

Generalidades del medicamento biotecnológico, que incluya al menos [24]:

- Caracterización y diagrama de flujo del proceso de fabricación.
- Objetivos, metodología y justificación.
- Farmacocinética.
- Estudios farmacodinámicos.
- Estudios de eficacia y seguridad.
- Inmunogenicidad y sensibilidad.
- Interacciones farmacológicas y medicamentosas, clínicamente relevantes.
- Análisis estadístico de los datos obtenidos de los estudios.
- Referencias bibliográficas o evidencia documental científica.

Biofármaco. Incluir la siguiente información:

El origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo; que incluya la siguiente información:

Resumen de la información de los materiales de partida: microorganismos (cepas), lotes semilla, líneas celulares, sistema de BCM (Banco Celular Maestro) y BCT (Banco Celular de Trabajo), caracterización relevante del genotipo y fenotipo, marcadores virales o los que apliquen. Origen, identificación, caracterización biológica y molecular, estabilidad genética, controles, número de pase y certificados analíticos.

Caracterización del biofármaco: presentar datos que permitan determinar la estructura y características fisicoquímicas, inmunológicas y biológicas del biofármaco dependiendo del método utilizado con la evidencia analítica generada (secuenciación de aminoácidos, mapeo de péptidos, estructura de carbohidratos, patrón de oligosacáridos, sitios de glicosilación, patrón electroforético, cromatogramas, patrón de isoformas, perfiles espectroscópicos UV, IR, NMR, etc. y otros, dependiendo de las nuevas tecnologías analíticas o modificaciones a las ya existentes, de acuerdo a la naturaleza del biofármaco).

Controles en proceso de la fabricación, deben incluir los resultados de:

- Perfiles de pureza.
- Tipos y concentraciones de proteínas.
- Actividad biológica.
- Biocarga.
- Niveles de endotoxinas y/o pirógenos.
- Copia de la carátula de la orden de acondicionamiento, donde se especifiquen los materiales empleados, número de lote y cantidad.

Control del medicamento biotecnológico. Proporcionar la siguiente información:

- Monografía del medicamento.
- Métodos analíticos, incluyendo:
  - Su descripción y la verificación del sistema para métodos farmacopeicos.
  - Especificaciones y certificado de análisis de la(s) sustancia(s) de referencia.
  - Informe de la validación de los métodos analíticos para el caso de métodos no farmacopeicos.
  - Certificado de análisis emitido por el fabricante del medicamento.
  - Anexar espectrogramas, cromatogramas tipo o la evidencia analítica generada.
  - Copia simple del Registro Sanitario ante la Secretaría (cuando proceda).
  - Estudios de estabilidad.

## Conclusiones

México cuenta con una sola Norma oficial mexicana que actúa como legislación vigente para la regulación de la producción, distribución y venta de medicamentos biotecnológicos. A pesar de que esta norma no establece de forma puntual los parámetros que se deben de cumplir durante y después de la elaboración de un biofarmaco. Es la base para la creación de una legislación más completa y competente en este ámbito.

Estados Unidos, a pesar de contar con diversos organismos enfocados a regular las actividades biotecnológicas, estos están enfocados principalmente al campo de la alimentación. En materia farmacéutica, la legislación se enfoca a reportar como se realiza el proceso de manufactura, y su etiquetado. No hay restricciones concisas en los análisis y resultados de los mismos para garantizar pureza y actividad de la sustancia activa.

La Unión Europea, cuenta con una legislación más precisa, que permite la correcta vigilancia y regularización de la producción, distribución, etiquetado de biofármacos. Incluyendo en sus normativas, la validación, evaluación y verificación del proceso de manufactura.

De acuerdo a la investigación se determinó que los requisitos mínimos necesarios para la manufactura de medicamentos de origen biotecnológico seguros y de calidad son:

- Finalidad
- Campo de aplicación
- Definiciones
- Buenas prácticas de fabricación de medicamentos biotecnológicos:
  - Requisitos que deben cumplir los fabricantes
- Validación del proceso de manufactura de un medicamento biotecnológico
  - Desarrollo de procesos
  - Validación del Proceso
  - Evaluación del proceso
  - Verificación del proceso
  - Puntos a tener en cuenta en la validación del proceso:
    - Proceso Upstream, su evaluación y verificación
    - Proceso Downstream, su evaluación y verificación
- Registro sanitario de los medicamentos biotecnológicos
- Control sanitario de medicamentos biotecnológicos

La validación, evaluación y verificación del proceso de fabricación del producto permite asegurar que el mismo es apto para consumo humano. Los análisis realizados durante los diversos puntos del proceso funcionan como controles que garantizan la calidad, estabilidad y seguridad del fármaco.

## Bibliografía

- [1] NORMA Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios.
- [2] B. Dorantes Calderón, I.M. Montes Escalante. *Medicamentos biosimilares. Controversias científicas y legales*. Elsevier; 2010.
- [3] Veeda clinical research ® *Biosimilars*,
- [4] G. Dranitsaris, E. Amir, K. Dorward. *Biosimilars of biological drug therapies*. Springer International Publishing; 2011.
- [5] Ley General de Salud.
- [6] Ley Federal sobre Metrología y Normalización.
- [7] ICH5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.
- [8] ICH S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals.
- [9] ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients (November 2000).
- [10] ICH Q5A (R1) Guideline on quality of biotechnological products: viral safety evaluation of biotechnology products derived from cell lines of human or animal origin (CPMP/ICH/295/95)
- [11] ICH Q6B Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological /biological products (CPMP/ICH/365/96)
- [12] ICH Q7 Guideline on good manufacturing practice for active pharmaceutical ingredients (CPMP/ICH/4106/00)
- [13] ICH Q9: Quality Risk Management (November 2005).
- [14] ICH Q10 Guideline on Pharmaceutical quality system (EMA/INS/GMP/79818/2011)
- [15] ICH Q11 Guideline on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) (EMA/CHMP/ICH/425213/2011)
- [16] Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme. Explanatory notes for Pharmaceutical Manufacturers on the Preparation of a Site Master File. January 2011.

- [17] Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2006, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos de la industria química farmacéutica dedicados a la fabricación de medicamentos.
- [18] Norma Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos.
- [19] Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-1998, Buenas prácticas de fabricación para fármacos.
- [20] Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano.
- [21] Norma Oficial Mexicana NOM-008-SCFI-2002, Sistema General de Unidades de Medida.
- [22] Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, Protección ambiental-Salud ambiental-Residuos peligrosos biológico-infecciosos-Clasificación y especificaciones de manejo.
- [23] Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005, Que establece las características, el procedimiento de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos.
- [24] Norma Oficial Mexicana de Emergencia NOM-EM-001-SSA1-2012, Medicamentos biotecnológicos y sus biofármacos. Buenas prácticas de fabricación. Características técnicas y científicas que deben cumplir éstos para demostrar su seguridad, eficacia y calidad. Etiquetado. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad y farmacovigilancia.
- [25] Biological Products: Reporting of Biological Product Deviations in Manufacturing.
- [26] Current Good Tissue Practice for Human Cell, Tissue, and Cellular and Tissue-Based Product Establishments; Inspection and Enforcement.
- [27] Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the regulatory submission.
- [28] Development Pharmaceuticals for Biotechnological and Biological Products.
- [29] Norma Oficial Mexicana NOM-257-SSA1-2014, En materia de Medicamentos Biotecnológicos.