



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

PROYECTO DE NORMA “BUENAS PRÁCTICAS DE
FABRICACIÓN EN LA ELABORACIÓN DE PRODUCTOS
BIOLÓGICOS Y FARMACÉUTICOS
DE USO VETERINARIO”

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

GERARDO HERNÁNDEZ MENDIETA



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: NORMA TRINIDAD GONZALEZ MONZON**

VOCAL: **Profesor: GEORGINA MARGARITA MAYA RUIZ**

SECRETARIO: **Profesor: MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS**

1er. SUPLENTE: **Profesor: ANGEL AVILA VILLAGRAN**

2° SUPLENTE: **Profesor: ABRAHAM FAUSTINO VEGA**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA:

MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SUSTENTANTE:

GERARDO HERNÁNDEZ MENDIETA

DEDICATORIAS

Agradezco a **DIOS** por todo lo que me ha dado, por ser mi guía, mi refugio y porque siempre está a mi lado, por la familia que me has dado. Gracias Padre.

A mis padres **IRMA MENDIETA Y LUCAS HERNÁNDEZ** por todo el apoyo que me brindaron, por los regaños, los consejos, los “dineros”, el tiempo, las malpasadas, por estar conmigo en mis triunfos y en mis fracasos. Este trabajo es de ustedes. Los amo.

A mi hermano **Arturo Hernández** para que me perdone todas las noches que no lo dejaba dormir por estar estudiando con el radio y la luz prendida, por apagarle la tele y mandarlo a dormir, aunque insisto no podía. Gracias “Nito”

A mi esposa **Edith Muñoz** por ser mi inspiración en todo lo que hago, por ser mi brazo fuerte, mi apoyo en todo momento, por creer en mis capacidades, por sus consejos, por sus regaños, por sus palabras de aliento, por amarme tal y como soy. Gracias Nena.

A mi **abuelita “Chonis”** gracias por cuidarme siempre, por ser mi como mi mamá, a usted le debo lo que soy. Gracias mamá Chonis..... Si se pudo!!!!!!!

Gracias a mis tíos **Armando, Sergio, Julio, Francisco** por guiarme y por ayudarme a pagar el material roto de laboratorio, **Guille, Susana, Paty** por su cariño y comprensión, por darme un consejo cuando más lo necesitaba, porque siempre estaban para mí.

A mis suegros **Mica y Antonio** por adoptarme en tan poquito tiempo, por su apoyo incondicional los quiero mucho.

A mis asesores **Socorro Alpizar, Norma Monzón y Georgina Maya**, por haberme compartido sus conocimientos en los salones de clase y fuera de ellos y por asesorarme para la elaboración de este trabajo.

A mis amigos de toda la vida Quique, Paco, Abraham, Mayo, David, Puma, Rudy, por compartir conmigo tantas cosas a lo largo de este camino.

A mi Universidad y a mi Facultad de Química...

Gracias por ser lo mejor de mi vida.

Este trabajo es para ustedes

ÍNDICE

Introducción.....	1
Generalidades	
Productos Farmacéuticos Veterinarios en México	
Antecedentes.....	2
Mercado Farmacéutico Veterinario	
Comercio Exterior.....	3
Pequeñas Especies.....	10
Análisis FODA de Mercado Mexicano.....	11
Regulación de los Productos Farmacéuticos Veterinarios.....	13
Marco Normativo de Materia de Salud Animal.....	14
Normas Oficiales Mexicanas de Salud Animal.....	14
Registros Zoosanitarios:.....	17
Proyecto Norma “Buenas Prácticas de Fabricación en la Elaboración de Productos Biológicos y Farmacéuticos de Uso Veterinario”.....	22
Historia de las Buenas Prácticas de Fabricación.....	22
Propuesta.....	23
Alcance.....	23
Introducción.....	24
Objetivo y Campo de Aplicación.....	24
Definiciones.....	25
Organización.....	42
Personal.....	44
Documentación.....	45
Diseño y Construcción.....	52
Control de la Fabricación.....	56
Equipo de Fabricación.....	73
Higiene, Salud, Sanitización y Seguridad.....	77
Desviaciones o No Conformidades.....	78
Devoluciones y Quejas.....	79
Validación.....	79

Control de Cambios.....	87
Auditorios Técnicas.....	87
Destrucción y Destino Final de Residuos.....	88
Apéndice A.....	89
Análisis de Resultados.....	92
Bibliografía.....	93

INTRODUCCIÓN.

Ante el existente interés de tener una normatividad específica sobre la implementación de las Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Veterinaria, se debe elaborar una propuesta de norma, en la cual se propongan las buenas prácticas para la fabricación de productos farmacéuticos y biológicos aplicable a la industria farmacéutica veterinaria en México. El siguiente trabajo tiene como objetivo, proponer una Norma sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Veterinarios, considerando como base las normas **NOM-059-SSA1-2006** Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de Medicamentos, **NOM-012-ZOO-1993**, Especificaciones para la Regulación de los Productos Químicos, Farmacéuticos, Biológicos y Alimenticios para uso en animales o consumo por éstos, **NOM-022-ZOO-1995** Características y Especificaciones Zoosanitarias para las Instalaciones, Equipo y Operación de Establecimientos que Comercializan Productos Químicos, Farmacéuticos, Biológicos y Alimenticios para uso en Animales o consumo por éstos y la **NOM-026-ZOO-1994** Características y Especificaciones Zoosanitarias para las Instalaciones, Equipo y Operación de Establecimientos que Fabriquen Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para uso en Animales.

Para comercializar productos farmacéuticos veterinarios en México se requiere que estén registrados ante SENASICA, lo cual corresponde a la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA), el registro debe ser realizado por un Médico Veterinario Zootecnista.

CAPÍTULO I
GENERALIDADES.
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS VETERINARIOS EN MÉXICO.

ANTECEDENTES.

La industria farmacéutica veterinaria mexicana surge en los años 30's, con la producción de principios activos y diversos medicamentos veterinarios como antibióticos, desparasitantes, vacunas y vitaminas, al igual que medicamentos más especializados, debido a que nunca habían sido tan necesarios para prevenir y controlar enfermedades, así como para proteger el bienestar de los animales.

La aparición de las nuevas patologías, el cambio climático, la propagación de enfermedades conocidas a nuevas zonas geográficas y los nuevos conocimientos de la convergencia de la salud pública sobre la salud animal son algunos de los problemas que deben enfrentarse con fármacos seguros, eficaces y de calidad.

En el 2004 existían más de 200 empresas y laboratorios farmacéuticos de medicamentos veterinarios, los cuales a la fecha han ido disminuyendo debido a las fusiones de estos, incluyendo a Productora Nacional de Biológicos Veterinarios (PRONABIVE).

La industria de medicamentos veterinarios está integrada por empresas tanto nacionales como multinacionales; entre las últimas están presentes varios de las más grandes compañías internacionales como Bayer, que produce tanto medicamento de uso humano como de uso animal.

Las empresas nacionales, se especializan por líneas de producto o por tipos de especies. Entre las empresas locales existen varias que comenzaron produciendo forrajes y alimentos balanceados vitaminados, y ahora fabrican algunos medicamentos.

Actualmente la industria farmacéutica veterinaria comercializa aproximadamente 3000 productos para atender a las diversas especies productivas y domésticas. Las empresas que producen medicamentos para especies domésticas, como perros y gatos principalmente, han visto crecer sus ventas y utilidades significativamente en los últimos años, debido a la fascinación de los mexicanos por las mascotas y su mejor cuidado ha crecido de manera impresionante.

Las empresas que venden productos farmacéuticos para las especies productivas, también ha subido de manera satisfactorio, especialmente en el mercado bovino, que es el segmento del mercado más relevante en términos económicos.

MERCADO FARMACÉUTICO VETERINARIO.

COMERCIO EXTERIOR.

México ha sido un importador neto de productos químicos en general, a pesar de la abundancia de ciertas materias primas y de un mercado interno grande, debido a que la industria química mexicana, incluida la farmacéutica, no dispone de la economía de escala suficientemente elevada, por la falta de inversión y tecnología de punta, para ser competitiva según los parámetros internacionales.

La tabla 1 muestra los productos farmacéuticos veterinarios en el mercado mundial.

TABLA 1. Descripción de productos farmacéuticos veterinarios.

DESCRIPCIÓN DE LOS PRODUCTOS
Antisueros (sueros con anticuerpos), demás fracciones de la sangre y productos inmunológicos modificados, incluso obtenidos por proceso biotecnológico.
Vacunas para uso veterinario.
Productos derivados de sangre, inmunológicos, vacunas, toxinas, cultivos de microorganismos y productos similares.
Medicamentos que contienen penicilinas o derivados de estos productos con la estructura del anillo β -lactámico o estreptomicinas o derivados de estos productos, sin dosificar ni acondicionar para venta al por menor.
Medicamentos que contienen otros antibióticos, sin dosificar ni acondicionar para venta al por menor.
Anestésicos, sin dosificar ni acondicionar para la venta al por menor.
Medicamentos que contienen alcaloides o sus derivados, sin hormonas, ni antibióticos, sin dosificar ni acondicionar para venta al por menor.
Medicamentos que contienen penicilinas o derivados de estos productos con la estructura del β -lactámico, o estreptomicinas o derivados de estos productos, dosificados o acondicionados para venta al por menor.
Medicamentos que contienen otros antibióticos. Dosificados o acondicionados para venta al por menor.
Medicamentos que contienen hormonas, sin antibióticos, dosificados o acondicionados para venta al por menor.
Medicamentos que contienen hormonas corticosteroides, sus derivados y análogos estructurales, dosificados o acondicionados para venta al por menor.
Medicamentos, dosificados o acondicionados para venta al por menor.
Medicamentos que contienen alcaloides o sus derivados, sin hormonas, ni antibióticos, dosificados o acondicionados para venta al por menor.
Medicamentos que contienen vitaminas, dosificados o acondicionados para venta al por menor.

Fuente: Tarifa General de Importación y Exportación.

Con el tratado del libre comercio que firmó México con países como Canadá, Estados Unidos y la Unión Europea, entre otros, se ha hecho más rentable para los laboratorios internacionales importar que producir localmente, casi la mitad de

los medicamentos importados por los laboratorios internacionales, llegan listos para venderse al consumidor. También se importa una cantidad importante de antibióticos no penicilínicos y sueros.

Más del 70% de los medicamentos exportados son diversos tipos de productos envasados para su venta final. También son importantes las exportaciones de diversos tipos de antibióticos y vitamínicos.

Gracias a las devaluaciones que ha estado sufriendo el peso mexicano a lo largo de los últimos años frente al euro o al dólar, se ha favorecido la exportación de productos farmacéuticos veterinarios y desacelerado la importación de los mismos, por lo cual los fármacos importados han quedado en ventaja con respecto a los medicamentos nacionales.

México exporta parte de su producción principalmente a las matrices de los laboratorios como Estados Unidos y Alemania, entre otros, y a países cercanos, lo cual indica que en este sector no existe una estrategia de exportación. Más bien, el esfuerzo se centra en atender a un mercado interno.

La tabla 2 muestra las empresas que exportan productos farmacéuticos veterinarios y los lugares a los que exportan.

Tabla 2. Laboratorios que Exportan Productos Farmacéuticos Veterinarios.

Laboratorios que Exportan Productos Farmacéuticos Veterinarios.		
Alta Tecnología Veterinaria	Animal CareProducts	Fort Dodge Animal Health
Novartis Salud Animal	Pisa Agropecuaria	Intervet de México
Laboratorios Avimex	Revetmex	Cheminova de México
Bayer de México	BorheringerIngelheim Vetmedica	Collins División Veterinaria

Laboratorios Virbac	Lapisa	Laboratorios Andoci
Productos Farmacéuticos	Fiori	Chivalli
CevaKemia	Insumos Pecuarios Del Sureste	Laboratorios Syva
Laboratorios Aranda	Laboratorios Tornel	Laboratorios Brovel
Pharmacia&Upjohn	Bendimex	Panamérica Veterinaria
A donde se Exporta?		
Norteamérica	Canadá.	
Centroamérica y el Caribe	Costa Rica, El Salvador, Nicaragua, Guatemala, Santa Lucía, Honduras, Trinidad y Tobago, Cuba, Panamá y Rep. Dominicana.	
Sudamérica	Bolivia, Perú, Argentina, Brasil, Colombia, Uruguay, Venezuela y Ecuador.	
Europa	España e Italia.	
Asia	Corea del Sur, Kuwait, Emiratos Árabes y Bahrein.	
África	Egipto.	

Aproximadamente la mitad de los medicamentos importados por los laboratorios internacionales desde otras de sus plantas, ya vienen envasados para venderse al consumidor final Tabla 3. También se importa una cantidad muy importante de antibióticos sin penicilina y sueros.

Tabla 3. Laboratorios que Importan Productos Farmacéuticos Veterinarios.

Laboratorios que Importan Productos Farmacéuticos Veterinarios.		
Bayer de México	Animal CareProducts	BorheringerIngelheim Vetmédica
Pisa Agropecuaria	Pfizer	Novartis Salud Animal
Intervet de México	Retvemex	Investigación Aplicada
Laboratorios Brovel	Laboratorios Andoci	Laboratorios Syva
Laboratorios Sanfer	Lapisa	Cheminova de México
Hipra Laboratorios	Internacional Prode	Coprovét
Collins División Veterinaria	LavoratoriosAvimex	Fort Dodge Animal Health
Alta Tecnología Veterinaria	Laboratorios Grimann	Industrias Melder
Laboratorios Microsules	Laboratorios Ovejero de México	Laboratorios Callier
Laboratorios Tornel	Bio Zoo	CevaKemia
A donde se Importa?		
Norteamérica	Estados unidos y Canadá.	
Centroamérica	Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Puerto Rico, Honduras, Belice, Cuba y Panamá.	
Sudamérica	Brasil, Colombia, Uruguay, Venezuela y Chile.	
Europa	España, Inglaterra, Holanda, Alemania, Francia, Italia, Rep. Checa, Nueva Zelanda, Suecia, Suiza, Finlandia, Irlanda, Dinamarca y Bélgica.	
Asia	Japón, China, Israel, India, Emiratos Árabes y Taiwán.	
Oceanía	Australia.	

Un aspecto importante a considerar como una estrategia de venta de productos farmacéuticos veterinarios, es la concentración relativa de la ganadería. Los estados con mayor actividad ganadera se refleja tanto en su participación en la producción de carne, como en los inventarios de ganado, para el cual se tienen estadísticas de las cabezas de ganado. Ambos conceptos se presentan a continuación. En la tabla 4 se muestra la producción de carne del año 2003 al año 2011.

Tabla 4. Producción de carne.

Producción de Carne, miles de Toneladas					
Año	Bovino	Porcino	Ovino	Caprino	Aves
2003	1,503,760,	1,035,308	42,166	42,195	2,155,581
2004	1,543,730	1,064,382	44,315	42,029	2,279,774
2005	1,557,707	1,102,940	46,229	42,389	2,436,534
2006	1,612,992	1,108,942	47,834	42,728	2,463,797
2007	1,635,041	1,152,004	48,534	42,873	2,542,493
2008	1,667,136	1,667,136	51,275	43,128	2,580,779
2009	1,704,985	1,162,398	53,740	43,242	2,636,485
2010	1,744,737	1,174,581	54,966	43,867	2,681,117
2011	1,803,932	1,201,998	56,546	43,839	2,765,020

FUENTE: Aria A. Ana María, Estudio de Mercado "Productos Farmacéuticos Veterinarios en México"

Proexport Colombia 2004

Como se puede observar en la Tabla 5 los estados de la República Mexicana con mayor producción de Carne de bovino son: Veracruz con 14.54% de la producción nacional, Jalisco con 10.81%, Chiapas con 6.08, Chihuahua con 5.08%, Baja California y Sonora con 4.70% respectivamente.

Por lo que respecta a la carne de porcinos, el principal productor es Jalisco con el 19.15 % de la producción nacional, Sonora con 18.67%, Guanajuato con 8.93%, Puebla y Yucatán con el 8.73% y 8.63% respectivamente y Veracruz con 5.87%.

La producción de carne de pollo se encuentra Veracruz y Jalisco con el 11.13% y 10.44% respectivamente; Durango con el 9.14%, Aguascalientes con el 8.24%, Querétaro con el 8.04%, Puebla con el 6.36% y Sinaloa con el 5.31% de la

producción nacional. La tabla 5 muestra la población ganadera por entidad federativa.

Tabla 5. Población de ganado bovino, porcino, ovino, caprino y aves.

(Número de cabezas por entidad federativa)	BOVINO	PORCINO	OVINO	CAPRINO	AVES
Aguascalientes	119,309	109,263	54,961	35,740	29,931,506
Baja California	239,609	14,087	34,996	29,542	595,066
Baja California Sur	170,047	21,190	18,446	122,693	73,155
Campeche	651,151	98,306	157,255	5,739	2,261,766
Coahuila	663,871	76,090	117,781	658,349	14,764,517
Colima	170,172	38,695	19,848	13,041	1,246,698
Chiapas	2,538,781	772,644	295,642	Dato no significativo	20,620,259
Chihuahua	1,887,620	252,303	216,227	228,126	1,081,426
Distrito Federal	7,316	16,506	24,318	Dato no significativo	19,206
Durango	1,371,051	177,080	85,327	323,299	34,717,172
Guanajuato	867,617	1,093,700	303,516	573,068	26,065,184
Guerrero	1,121,116	830,173	86,432	676,577	2,915,384
Hidalgo	653,180	311,265	1,099,773	260,526	10,342,225
Jalisco	2,998,833	2,567,226	358,895	275,412	119,852,876
México	680,796	418,709	1,307,371	131,232	14,293,650
Michoacán	1,842,400	740,040	251,235	466,388	9,024,770
Morelos	133,854	70,056	46,196	45,194	6,369,879
Nayarit	706,269	66,955	41,497	129,151	2,911,471
Nuevo León	503,243	226,194	80,170	415,163	25,194,467
Oaxaca	1,766,208	689,145	500,169	1,208,834	3,474,419
Puebla	659,602	1,246,589	452,544	1,345,728	53,741,948
Querétaro	318,617	245,083	160,879	97,421	28,458,628
Quintana Roo	104,425	145,935	52,928	4,930	803,096
San Luis Potosí	828,031	243,752	404,262	616,995	9,729,228
Sinaloa	1,508,749	381,832	222,999	156,010	20,182,246
Sonora	1,549,312	1,617,536	81,667	23,875	11,892,250
Tabasco	1,511,922	266,736	74,569	Dato no significativo	3,812,120
Tamaulipas	1,628,327	326,547	249,105	284,625	160,603
Tlaxcala	53,352	192,989	235,517	126,996	353,431
Veracruz	3,963,610	1,109,145	665,145	150,005	34,575,640
Yucatán	556,308	918,959	151,621	Dato no significativo	19,423,819
Zacatecas	989,636	208,530	368,093	599,788	1,244,623
Total					

FUENTE: Aria A. Ana María, Estudio de Mercado "Productos Farmacéuticos Veterinarios en México"

Proexport Colombia 2004

En la tabla anterior se muestra la existencia de ganado de especies productivas en México al año 2011. Se puede apreciar, que el ganado bovino, aves y porcino son los más importantes para fines productivos.

Pequeñas Especies.

Pero no solo los productos farmacéuticos veterinarios están dirigidos a especies productivas, sino también a las pequeñas especies o animales de compañía como son perros y gatos. En nuestro país existen algunas estimaciones del número de mascotas en los hogares; el Médico Veterinario Zootecnista Isidro Castro, refiere un perro por cada siete habitantes, otros datos refieren la existencia de 13.3 millones de perros, 8.3 millones de gatos, 16.2 millones de aves y 7.8 millones de peces de acuario. Así mismo se estima que el 51% de los hogares en México tienen perros y el 32% tienen gatos; y va en aumento. Los dueños de estas mascotas tienden a consumir productos farmacéuticos veterinarios para proteger la salud de sus mascotas y la de los mismos propietarios, por mencionar los productos más empleados son: vacunas, antiparasitarios y jabones entre otros.

Estados Unidos y Brasil lideran el ranking de desarrollo de productos para animales domésticos, el mercado mexicano ha registrado una aceleración reciente de este rubro. Actualmente, se estima que existen aproximadamente 23 millones de perros y gatos, sin contar otras mascotas cada vez más recurrentes, como los mustélidos, los roedores, reptiles, peces, entre otros.

De acuerdo con la Federación de Colegios y Asociaciones de Médicos Veterinarios Zootecnistas de México, A.C, el 90% de las mascotas de compañía corresponden a perros y gatos. El 40% de estos animales es alimentado de forma balanceada y el 20% reciben servicios veterinarios. El costo promedio del gasto mensual asociado con dichos servicios es de \$200.

Las afecciones más comunes en las mascotas caninas son las enfermedades digestivas, el cáncer y la insuficiencia renal (en ejemplares de edad avanzada); en el caso de los felinos predominan la diabetes, las enfermedades renales y

digestivas, la obesidad y la anemia, más excepcionalmente el Virus de Inmunodeficiencia Felina (VIF). En especies más pequeñas como los hurones, resultan comunes el moquillo canino, las neoplasias, el linfoma y las obstrucciones intestinales, mientras que en los roedores predominan las enfermedades asociadas con la mala nutrición.

El laboratorio veterinario con mayor participación en el mercado mexicano es Pfizer (de capital estadounidense), si bien también tienen presencia Parfam, Vetermex, Agrovvet y Divet, entre otras empresas con patentes registradas ante la SAGARPA.

En la Tabla 6 se muestra el análisis FODA del mercado Mexicano de la industria farmacéutica veterinaria.

Tabla 6. ANÁLISIS FODA DEL MERCADO MEXICANO.

FORTALEZAS	DEBILIDADES
<p>Creciente número de familias que tienen una mascota y están dispuestas a utilizar de manera recurrente los servicios de un veterinario.</p> <p>México es el mercado de medicamentos veterinarios más desarrollado de Latinoamérica, cuenta con estándares sanitarios de alto nivel.</p> <p>Se cuenta una industria competitiva, con presencia multinacional.</p>	<p>El mercado no cuenta con una cadena de suministro fluida debido a la inseguridad del transporte terrestre y a las deficiencias en la distribución en sí.</p> <p>Es frecuente la venta ilegal de medicamentos o la piratería de patentes.</p> <p>No creamos tecnología.</p> <p>Carencia de infraestructura epidemiológica: Banco de bacterias, virus, etc.</p> <p>Existe un alto índice de abandono de animales en la vía pública que no accederán más a servicios veterinarios y probablemente serán sacrificados si no acceden a una pronta adopción.</p>

	<p>Recurrencia en la reproducción y venta ilegal de animales de compañía, al margen de los cuidados veterinarios.</p>
OPORTUNIDADES	AMENAZAS
<p>Creciente número de hospitales especializados en mascotas en el sector privado.</p> <p>Licitaciones del sector público para adquisición de vacunas, medicamentos e instrumental para la atención de enfermedades intestinales y cutáneas y esterilización.</p> <p>Crecimiento del mercado de la autogestión: los dueños de mascotas adquieren kits para vacunar a sus animales a través de las tiendas que usualmente comercializan productos alimenticios y estéticos para animales.</p> <p>Demandas de productos de carne de pollo, res,</p>	<p>Contracción en el gasto asociado con mascotas debido a la crisis.</p> <p>Clima extremoso en algunas partes del país, así como sequías prolongadas que dan como resultado la muerte de ganado.</p>

CAPÍTULO II

REGULACIÓN DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS VETERINARIOS.

Las empresas que venden productos para las especies productivas también enfrentan un mercado promisorio, especialmente para el ganado bovino, que es el segmento del mercado más relevante en términos económicos.

La dependencia gubernamental responsable de establecer y vigilar el cumplimiento del marco normativo aplicable a los laboratorios y productos veterinarios es la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA), a través del Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA), que a su vez, para cumplir sus funciones en materia de salud animal cuenta con una Dirección General de Salud Animal y otra Dirección General de Inspección Fitozoosanitaria.

La actividad del Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria (SENASICA), como Órgano Administrativo Desconcentrado de la SAGARPA, se encuentra regulada por un marco jurídico, ya que es de orden público e interés social que tiene como objetivo regular y vigilar que los animales, vegetales, sus productos o subproductos que se importan, movilizan o exportan del territorio nacional no pongan en riesgo el bienestar general, como lo es la agricultura y ganadería del país.

Para ejercer dichas funciones, el SENASICA cuenta con atribuciones, que se establecen en diversos ordenamientos legales, de los que destaca la Ley Federal de Sanidad Animal y las Normas Oficiales Mexicanas de Salud Animal. La SENASICA también cuenta con el apoyo del Centro Nacional de Servicios de Constatación en Salud Animal (CENAPA).

Los objetivos del Centro se basan principalmente en los estudios de referencia, diagnósticos y de constatación, de las principales parasitosis que afectan a los animales. Además de normar y aplicar lo relativo a la constatación de parasitosis

y productos químico-farmacéuticos de uso veterinario, la detección y cuantificación de residuos tóxicos en tejidos animales y análisis de miel de abeja y huevo.

El departamento de productos químico farmacéuticos y alimentos realiza, entre otras funciones, la constatación de la pureza y concentración del principio activo, así como las características fisicoquímicas de medicamentos de uso veterinario, y apoyar al SENASICA en los servicios de control zoonosanitario, con la certificación de calidad de productos de uso veterinario y de subproductos de origen animal con apego a las normas oficiales mexicanas en materia zoonosanitaria.

Marco Normativo de Materia de Salud Animal.

Con relevancia para la Industria Farmacéutica:

Ley Federal de Sanidad Animal, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 18 de junio de 1993, siendo su más reciente publicación el 07 Junio del 2012.

Adicionalmente, la SENASICA ha emitido 61 Normas Oficiales Mexicanas de Salud Animal.

Normas Oficiales Mexicanas de Salud Animal

La Ley Federal sobre Metrología y Normalización, publicada en el Diario Oficial de la Federación del 1º de julio de 1992, establece que le corresponde a cada dependencia expedir Normas Oficiales Mexicanas en las materias relacionadas con sus atribuciones, así como determinar su fecha de entrada en vigor.

La Ley Federal de Sanidad Animal, publicada el 18 de junio de 1993, incorpora en su Capítulo I de Disposiciones Generales, las características y procedimientos que deben cumplirse para la emisión de las Normas Oficiales Mexicanas en materia zoonosanitaria. Desde 1993 el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Protección Zoonosanitaria (CONAPROZ) ha sido el encargado de elaborar, publicar y difundir las Normas Oficiales Mexicanas relativas a la sanidad animal, lo que ha fortalecido la participación de los sectores social y privado y ha coadyuvado

mediante la aplicación de las normas, a la reducción del riesgo de introducir o difundir enfermedades que afectan a los animales en nuestro país.

A la fecha se cuenta con 61 Normas Oficiales Mexicanas, más proyectos publicados y modificaciones a Normas previamente publicadas. La Ley sobre Metrología y Normalización considera que las Normas Oficiales Mexicanas deben revisarse y en su caso modificarse o cancelarse. La elaboración y modificación de las Normas está sujeta a diversas reglas de acuerdo a los Artículos 46 y 47 de esa Ley.

A continuación se presenta la relación de las normas más relevantes para las operaciones de elaboración y comercialización de farmacéuticos veterinarios. La primera fecha indica su entrada en vigor, y la segunda indica cuando fue modificada la norma.

NOM-012-ZOO-1993: Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por estos. 17 de enero de 1995 (Norma), 27 de enero de 2004 (Modificación).

NOM-022-ZOO-1995: Características y especificaciones zoosanitarias para las instalaciones, equipo y operación de establecimientos que comercializan productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por estos. 31 de enero de 1996 (Norma).

NOM-024-ZOO-1995: Especificaciones y características zoosanitarias para el transporte de animales, sus productos y subproductos, productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por estos. 16 de octubre de 1995 (Norma).

NOM-025-ZOO-1995: Características y especificaciones zoosanitarias para las instalaciones, equipo y operación de establecimientos que fabriquen productos

alimenticios para uso en animales o consumo por estos. 16 de septiembre de 1995 (Norma).

NOM-026-ZOO-1994: Características y especificaciones zoosanitarias para las instalaciones, equipo y operación de establecimientos que fabriquen productos químicos, farmacéuticos y biológicos para uso en animales. 27 de noviembre de 1995 (Norma), 7 de noviembre de 2002 (Modificación).

NOM-035-ZOO-1996: Vacunas, antígenos y reactivos empleados en la prevención y control de rabia en las especies domésticas.

NOM-036-ZOO-1996: Vacunas contra la Fiebre Porcina Clásica.

NOM-059-ZOO-1995: Especificaciones de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos. Manejo técnico del material publicitario. 1 de marzo de 2000 (Norma).

NOM-061-ZOO-1999: Especificaciones zoosanitarias de los productos alimenticios para consumo animal. 11 de octubre de 2000 (Norma).

NOM-063-ZOO-2000: Especificaciones que deben cumplir los biológicos empleados en la prevención y control de enfermedades que afectan a los animales domésticos.

NOM-064-ZOO-2000: Lineamientos para la clasificación y prescripción de productos farmacéuticos veterinarios por el nivel de riesgo de sus ingredientes activos. 26 de enero de 2002 (Norma).

Registros zoosanitarios:

Relacionados con las normas referidas anteriormente, existen los siguientes trámites que se deberán realizar ante la oficina correspondiente de la SAGARPA o de la delegación federal en los estados de la República. Algunos de estos trámites requieren un formato específico y otros son mediante un escrito libre. Causan pago de derechos según el trámite.

Por parte de la Dirección General de Salud Animal de la SENASICA, los trámites directamente relevantes son:

SENASICA-01-011:

Obtención de la hoja de requisitos zoosanitarios para la importación de animales, sus productos y subproductos y de productos biológicos, químicos, farmacéuticos o alimenticios, para uso en animales o consumo por éstos.

SENASICA-01-012:

Obtención de certificado zoosanitario de exportación para animales, sus productos y subproductos y de productos biológicos, químicos, farmacéuticos o alimenticios, para uso en animales o consumo por éstos.

SENASICA-01-018:

Aviso de inicio de funcionamiento de establecimientos industriales, mercantiles o importadores de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos.

SENASICA-01-019:

Certificado de libre venta para productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos.

SENASICA-01-020:

Modificaciones a las características de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos.

SENASICA-01-021:

Autorización para comercializar sales puras antimicrobianas por lote. (Aplica un formato).

SENASICA-01-022:

Reporte mensual de ventas y bajas para empresas dedicadas a comercializar sales puras antimicrobianas por lote. (Aplica un formato).

SENASICA-01-023:

Cancelación de autorización para comercializar sales puras antimicrobianas por lote.

SENASICA-01-024:

Registro de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos. (Aplican formatos).

SENASICA-01-025:

Certificado de origen para productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos.

SENASICA-01-026:

Presentación de resultados de laboratorio de diagnóstico y constatación del CENASA a través de medios electrónicos con sustitución de firma autógrafa.

SENASICA-01-027:

Presentación de resultados de laboratorio de diagnóstico y constatación del CENAPA a través de medios electrónicos con sustitución de firma autógrafa.

Por parte de la Dirección General de Inspección Fitozoosanitaria de la SENASICA los documentos requeridos son:

SENASICA-03-001:

Expedición de certificado de importación fitozoosanitaria. (Aplica 1 formato).

SENASICA-03-002:

Autorización de instalaciones ganaderas para operar como unidad de regularización zoosanitaria.

SENASICA-03-003:

Solicitud de servicio de inspección y verificación zoosanitaria en origen.

SENASICA-03-004:

Autorización para la instalación y operación de puntos de verificación e inspección fitosanitaria de productos de importación.

SENASICA-03-005:

Autorización para la instalación de operación de puntos de verificación e inspección zoosanitaria de productos de importación.

SENASICA-03-006:

Autorización para proporcionar el servicio de destrucción de productos y desechos de origen agropecuario.

Todos estos trámites están inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios (RFTS).

Trámites de importación:

Acuerdo que establece la clasificación y codificación de mercancías cuya importación está sujeta regulación por parte de la SAGARPA.

Este Acuerdo publica una relación de unos 130 productos para uso veterinario, cuya importación a México deberá cumplir determinados requisitos que establece el SENASICA en la hoja de requisitos zoosanitarios para la importación de animales, sus productos y subproductos y de productos biológicos, químicos, farmacéuticos o alimenticios, para uso en animales o consumo por éstos. (No. de Trámite: SENASICA-01-011)

Servicios de la SENASICA.

Adicionalmente, la SENASICA proporciona diversos servicios relevantes para el sector Farmacéutico Veterinario, no considerados como trámites por la Comisión Federal de Mejora Regulatoria (COFEMER) por lo cual no están registrados en el RFTS. Los servicios más relevantes son:

- Aviso de inicio de funcionamiento de establecimientos industriales, mercantiles o importadores de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos.
- Modificaciones a las características de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos: Aprobación de proyectos de etiqueta.
- Modificaciones a las características de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos: Cambio de elaborador.
- Modificaciones a las características de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos: Cambio de fórmula de garantía.
- Modificaciones a las características de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos: Cambio de nombre comercial.
- Modificaciones a las características de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos: Cambio de razón social.

- Modificaciones a las características de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos: Cesión de derechos.
- Modificaciones a las características de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos: Modificación de número de registro.
- Modificaciones a las características de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos: Nueva presentación comercial.
- Modificaciones a las características de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por éstos: Uso del producto en otras especies.

CAPÍTULO III
PROYECTO NORMA “BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICIÓN EN LA
ELABORACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS Y FARMACEUTICOS DE USO
VETERINARIO”

Historia de las Buenas Prácticas de Fabricación.

A mediados del siglo XIX, se crean los primeros laboratorios farmacéuticos, posteriormente se amplían y equipan las industrias, para producir medicamentos con anticipación a la prescripción del médico.

Antecedentes para la Elaboración de las Buenas Prácticas de Manufactura:

- ✓ **1820** 1ª Farmacopea, se establece la carrera de farmacia. 1ª Ley federal de drogas
- ✓ **1902** Antitoxina de difteria contaminada mata a 12 niños.
- ✓ **1902** Acta de Control Biológico
- ✓ **1906** Primera acta de alimentos y drogas. Las drogas no pueden ser falsificadas o Adulteradas. Antecedentes de la FDA
- ✓ **1937** Mueren 107 personas en USA por intoxicación con un elixir de sulfanilamida, donde se cambió glicerina por etilenglicol (tóxico para los riñones).
- ✓ **1938** Acta de alimentos, drogas y cosméticos, Inspección de plantas.
- ✓ **1957** Primer código de Buenas Práctica de Fabricación, QUAD Regulations, Canadá.
- ✓ **1959** Tragedia de Talidomida en Europa
- ✓ **1962** Enmiendas Kafauber-Harris. CFR, primeras regulaciones GMP's en EE.UU, la ley de protección al consumidor, obligó a todos los establecimientos farmacéuticos a que se registrarán en la F.D.A., la que efectuaba una Inspección cada dos años.
- ✓ **1963** Primera versión de Buenas Prácticas de Manufactura. La F.D.A. publica una reglamentación que podría considerarse como el origen de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- ✓ **1968** Acta de medicinas en Inglaterra

- ✓ **1971** Primeras Guías de Buenas Prácticas de Fabricación publicadas en Inglaterra.
- ✓ **1972** Desastre en el Hospital Devemport, fluido IV contaminado, 6 pacientes muertos.
- ✓ **1973** Segundas Guías de Buenas Prácticas de Fabricación publicadas en Inglaterra. La normatividad debería ser considerada con carácter y fuerza legal.
- ✓ **1975** Se aprobó el esquema de certificación y las Buenas Prácticas de Manufactura. Muchos Países han acogido estas recomendaciones generales y han ido desarrollando sus propias reglamentaciones.
- ✓ **1988** Escándalo del Fraude genérico en EEUU
- ✓ **1997** API GMP's (ICH-Q7A) U.S.A, CE Japón 2004.
- ✓ **1998** Introducción de Controles para Encefalopatía
- ✓ **2003** Iniciativa de Calidad FDA. Buenas Prácticas de Manufactura para el Siglo XXI

Propuesta: Es de suma importancia para soportar los estándares de producción y control de calidad, para así evitar riesgos sanitarios y zoonos, establecer los requisitos mínimos necesarios para la elaboración de productos químicos, farmacéuticos y biológicos veterinarios comercializados en el país, con el objeto de fabricar medicamentos de calidad

Este Anteproyecto de Norma Oficial Mexicana establece los requisitos mínimos necesarios para el proceso de los medicamentos veterinarios 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.

Alcance: Esta Norma aplica a la producción, importación, acondicionamiento y almacenamiento con fines de distribución y comercialización de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios destinados al uso o consumo en animales.

La vigilancia de esta Norma corresponde a la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación y a los gobiernos de las entidades federativas, del Distrito Federal y de los municipios en el ámbito de sus respectivas atribuciones y circunscripciones territoriales, de conformidad con los acuerdos de coordinación respectivos.

La aplicación de las disposiciones contenidas en esta Norma compete a la Dirección General de Salud Animal, así como a las delegaciones de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación en el ámbito de sus respectivas atribuciones y circunscripciones territoriales

1. INTRODUCCIÓN

La propuesta del anteproyecto de Norma “Buenas Prácticas de Manufactura en la elaboración de productos químicos, farmacéuticos y biológicos veterinarios” tiene como propósito establecer lineamientos que deben cumplir los materiales, equipos de fabricación e instalaciones para asegurar que los productos cumplan con las especificaciones técnicas requeridas para su utilización. Se establecen también los requisitos que debe cumplir el personal técnico responsable de la producción y control de calidad de los productos químicos, farmacéuticos y biológicos veterinarios, a fin de garantizar que estén libres de contaminación y que cumplan con las especificaciones zoonosanitarias y de seguridad requeridas para su uso (identidad, pureza, concentración, potencia, esterilidad, inocuidad y eficiencia), para evitar un riesgo sanitario y zoonosanitario.

2. OBJETIVO Y CAMPO DE APLICACIÓN

2.1. Esta Norma es de observancia obligatoria en todo el territorio nacional y tiene por objeto establecer las especificaciones para la producción y control de calidad que deberán cumplir los productos farmacéuticos y biológicos para uso o consumo en animales.

2.2. Esta Norma es aplicable a todos los establecimientos dedicados a la producción y maquila de productos farmacéuticos y biológicos para uso en animales.

2.3. Esta Norma es aplicable a todos los establecimientos dedicados a la producción, importación, acondicionamiento y almacenamiento con fines de distribución y comercialización de productos farmacéuticos y biológicos destinados al uso o consumo en animales, que representen un riesgo zoonosológico.

3. Definiciones.

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.

Acción Correctiva: A las actividades que son planeadas y ejecutadas, con el fin de corregir una desviación o no conformidad.

Acción Preventiva: Actividades que son planeadas y ejecutadas, para limitar la causa de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable y evitar su recurrencia.

Acondicionamiento: Todas las operaciones por las que un producto en su envase primario tiene que pasar para transformarse en un producto terminado, *para su conservación, almacenamiento y distribución.*

Nota: el llenado estéril no forma normalmente parte del acondicionamiento teniendo la consideración de producto a granel el envase primario y su contenido.

Acreditación: El acto por el cual una entidad de acreditación reconoce la competencia técnica y confiabilidad de los organismos de certificación, de los laboratorios de prueba, de los laboratorios de calibración y de las unidades de verificación para la evaluación para la evaluación de conformidad.

Acta: Documento oficial en el que se hace constar los resultados de la inspección que realiza la Secretaría para verificar el cumplimiento de las disposiciones establecidas.

Adiestramiento: Actividades encaminadas a mejorar las habilidades del personal.

Almacenamiento: Conservación de materias primas, materiales de envase primario, material de acondicionamiento, producto a granel y terminado en áreas con condiciones controladas de orden y limpieza.

Análisis de Riesgo: El método para evaluar con anticipación los factores que puedan afectar la funcionalidad de: sistemas, equipos, procesos o calidad de insumos y productos.

Área: Al cuarto o conjunto de cuartos y espacios diseñados y construidos bajo especificaciones definidas.

Área Aséptica: Área diseñada, construida y mantenida con el objeto de tener dentro de límites preestablecidos el número de partículas viables y no viables en superficie y medio ambiente.

Aseguramiento de Calidad: 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 cumpla con los requisitos de calidad especificados.

Agentes Biológicos: Microorganismos, incluidos los obtenidos por ingeniería genética, cultivos celulares y endoparásitos, sean patógenos o no.

Banco de Células: *Sistema de banco de células:* es un sistema en el que se fabrican lotes sucesivos de un producto por cultivo en células derivadas del mismo banco de células patrón. Se usa cierto número de envases del banco de células patrón para preparar un banco de células de trabajo.

El sistema de banco de células se valida a nivel de pases o por el número de duplicaciones de población que excede al conseguido durante la producción de rutina.

Banco de células patrón: cultivo de células (totalmente caracterizadas) distribuido en envases en una única operación, tratado de forma que se garantice la uniformidad y almacenados de manera que se garantice la estabilidad. Un banco de células patrón suele almacenarse a una temperatura igual o inferior a -70° C.

Banco de células de trabajo: cultivo de células derivadas del banco de células patrón, destinado a su uso en la preparación de cultivos celulares de producción. El banco de células de trabajo suele almacenarse a una temperatura igual o inferior a -70° C.

Bienestar Animal: Conjunto de actividades encaminadas a proporcionar comodidad, tranquilidad, protección y seguridad a los animales durante su crianza, mantenimiento, explotación, transporte y sacrificio.

Biogenerador o Reactor: Sistema cerrado, como un fermentador, en el que se introducen los agentes biológicos y otras sustancias para efectuar la multiplicación de estos agentes o la formación de otras sustancias por reacción entre ellas. Los biogeneradores están, por lo general, dotados de dispositivos para su regulación, control, conexiones y adición o extracción del material.

Biocarga o Cuenta Viable: Concentración de Unidades Formadoras de Colonias (UFC) presentes en un producto.

Buenas Prácticas de Fabricación: 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.

Calibración: Al conjunto de operaciones que determinan bajo condiciones específicas, 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 por una referencia.

Calidad: Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. La calidad de un producto 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 por el cual se destina.

Calificación: Evaluación de las características de los elementos del proceso.

Calificación de la Ejecución o Desempeño: Evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se desempeñan cumpliendo los criterios de aceptación previamente establecidos.

Calificación de la Instalación: Evidencia documentada de que las instalaciones, sistemas, y equipos se han instalado de acuerdo a las especificaciones de diseño previamente establecidas.

Calificación del Diseño: Evidencia documentada que demuestra que el diseño propuesto de las instalaciones, sistemas y equipos es conveniente para el propósito proyectado.

Calificación Operacional: Evidencia documentada que demuestra que el equipo, las instalaciones y los sistemas operan consistentemente, de acuerdo a las especificaciones de diseño establecidas.

Capacitación: Actividades encaminadas a proporcionar o reforzar conocimientos en el personal

Certificado de Origen: Documento que emite la autoridad competente del país o región en donde se genera un producto o materia prima que certifique el origen de los mismos.

Comercialización: Compra y venta de materias primas y/o productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios, para uso en animales o consumo por éstos.

Componente (Materia Prima): A cualquier ingrediente utilizado en la fabricación de un medicamento, incluyendo aquellos que no se encuentren presentes en el producto final.

Concentración: Cantidad del fármaco presente en el medicamento expresada en peso / volumen, peso / peso o dosis / volumen.

Confinamiento: Acción de confinar en un espacio definido un agente biológico u otra entidad.

Confinamiento primario: sistema de confinamiento que impide el escape de un agente biológico al medio ambiente de trabajo circundante. Implica el uso de envases cerrados o de cabinas biológicas de seguridad junto con procedimientos de funcionamiento seguros.

Confinamiento secundario: sistema de confinamiento que impide el escape de un agente biológico al medio ambiente externo o a otras zonas de trabajo. Implica el uso de salas provistas de un sistema de aireación especialmente diseñado, que haya esclusas y/o esterilizadores para la salida de materiales y procedimientos de funcionamiento seguros. En muchos casos, puede dar una eficacia adicional al confinamiento primario.

Contaminación: A la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables.

Contaminación Cruzada: A la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos.

Control de Cambios: La evaluación y documentación de cualquier cambio que pudiera impactar en la calidad del producto.

Control de Calidad: Es el conjunto de actividades a realizar en el laboratorio para garantizar que los productos cumplan con sus especificaciones requeridas para su uso.

Control en Proceso: Ensayos realizados durante la producción para verificar el proceso, y en caso necesario, ajustarlo para garantizar que el producto cumpla con sus especificaciones

Criterio de Aceptación: Son las especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse con condiciones de prueba preestablecidas.

Cuarentena o Retención Temporal: Medida consistente que se basa en la observación de la movilización de los productos biológicos, químicos, farmacéuticos o alimenticios, las materias primas o los materiales de empaque o envase, durante un periodo determinado, con el objeto de comprobar que cumple con los requisitos establecidos en esta norma.

Cuenta Viable: Prueba de control de calidad para determinar el número de unidades formadoras de colonias presentes en un producto.

Desviación o no Conformidad: Al no cumplimiento de un requisito previamente establecido.

Devolución: Retorno al fabricante o distribuidor del medicamento que puede presentar o no un defecto de calidad.

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

Documento 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.

Dosis: Cantidad de producto recomendada en la etiqueta para ser administrada en el animal.

Empresa Elaboradora: Empresa nacional o extranjera dedicada a la elaboración de productos químicos, farmacéuticos, biológicos o alimenticios para uso en animales que cumple con la normatividad vigente o, en su caso, cuenta con la autorización del fabricante en el país de origen.

Envasado: A la secuencia de operaciones por la cual una forma farmacéutica es colocado en su envase primario.

Envase Primario: A los elementos o recipientes del sistema contenedor-cierre que están en contacto directo con el fármaco o medicamento.

Envase Secundario (Materiales de Acondicionamiento): Elementos o componentes que forman parte del empaque en el cual se comercializa el medicamento y no está en contacto directo con él.

Esclusa: Espacio cerrado con 2 o más puertas, interpuesto entre dos o más áreas. Estas se diseñan para el uso de personas u objetos.

Especificación (Determinación o Pruebas): A la descripción de un material, sustancia o producto, que incluye parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.

Estabilidad: Se refiere a la capacidad de una fórmula en un recipiente específico, para que permanezca sin alterarse con sus especificaciones físicas, químicas, terapéuticas y toxicológicas que puedan verse afectadas por factores como la luz, la temperatura, las radiaciones, los químicos, el pH, y los sistemas enzimáticos de gérmenes.

Esterilidad: Prueba de control de calidad para asegurar que un producto está libre de microorganismos viables contaminantes.

Etiqueta: Cualquier marbete, rótulo, marca o imagen gráfica escrita, impresa, estarcida, 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 indelebiles.

Expediente de Lote: Al conjunto de documentos que demuestran que un lote de producto fue fabricado y controlado de acuerdo al documento maestro.

Expediente Legal: Al conjunto de documentos que demuestran que el medicamento está registrado.

Fabricación: Operaciones involucradas en la producción de un medicamento desde la recepción de insumos hasta su liberación como producto terminado.

Farmacia Veterinaria: Establecimiento dedicado a la comercialización de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios terminado, para uso en animales o consumo por estos.

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 las condiciones para ser empleada.

Fecha de Caducidad: Fecha asignada a un producto que designa el término del periodo de uso.

Firma Electrónica: A los datos en forma electrónica consignados en un mensaje de datos adjuntos o asociados al mismo por cualquier tecnología, que son utilizados para identificar al firmante en relación con el mensaje de datos e identificar que el firmante aprueba la información contenida en esté.

Firma en Manuscrito: El nombre escrito hecho por la persona y ejecutado o adaptado con la intención de autenticar un escrito en una forma permanente.

Forma Farmacéutica: Es el producto de la transformación de materias primas mediante procedimientos farmacéuticos con características físicas diferentes que faciliten su administración.

Formas Farmacéuticas Inyectables: Soluciones, suspensiones, e implantes en cualquier presentación para aplicación parenteral.

Formas Farmacéuticas Líquidas: Soluciones o suspensiones orales, tópicas, nasales, oftálmicas u óticas; aceites, emulsiones, aerosoles, jarabes, elíxires o lociones.

Formas Farmacéuticas Semisólidas: Cremas, pomadas, ungüentos, pastas, jaleas, supositorios, óvulos o espumas.

Formas Farmacéuticas Sólidas: Polvos solubles para suspensión, orales o no inyectables, granulados, grageas, cápsulas de gelatina blanda o dura, comprimidos, perlas, trociscos, gomas y tabletas.

Identidad: A la comprobación de la presencia de una sustancia específica.

Inocuidad: A la característica de un medicamento de poder usarse sin causar efectos tóxicos injustificables.

Ingrediente: Cualquier sustancia o mezcla de sustancias que participan en la formulación.

Insumos: A todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento, y producto que se recibe en planta.

Laboratorio de Pruebas: Persona física o moral aprobada por la Secretaria de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación para prestar servicios relacionados con la normalización y de acuerdo a lo establecido por la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Llenado Aséptico Simulado: A la operación de llenado utilizando medio de cultivo en lugar de producto, poniéndolo en contacto con las superficies del equipo, sistema de cierre, ambiente y operaciones del proceso para reproducir las condiciones de operación.

Limpieza: Proceso para la disminución de partículas no viables a niveles establecidos.

Lote: La cantidad de un medicamento o un fármaco, que se produce en un ciclo de fabricación bajo condiciones equivalentes de operación durante un tiempo determinado y cuya característica principal es su homogeneidad.

Lote de Siembra: *Sistema de lote de siembra:* es un sistema por el cual los lotes sucesivos de un producto se derivan del mismo lote de siembra patrón a un nivel dado de pases. Para la producción rutinaria, se prepara un lote de siembra de trabajo a partir de un lote de siembra patrón. El producto final se deriva del lote de siembra de trabajo, y el número de pases realizados a partir del lote de siembra patrón no es superior al utilizado para preparar la vacuna que durante los ensayos

clínicos ha demostrado ser eficaz y segura. El origen y el historial de los países del lote de siembra patrón y del lote de siembra de trabajo deben quedar registrados.

Lote de siembra patrón: cultivo de un microorganismo distribuido en recipientes en una sola operación de forma que se garantice la uniformidad, se impida la contaminación y se asegure la estabilidad. Un lote de siembra patrón suele almacenarse a -70° C o menos. Un lote de siembra patrón liofilizado se almacena a una temperatura que garantice la estabilidad.

Lote de siembra de trabajo: cultivo de un microorganismo derivado del de siembra patrón y destinado a su uso en producción. Los lotes de siembra de trabajo, se distribuyen en recipientes y se almacenan en la misma forma que se ha descrito en el caso de los lotes de la siembra patrón.

Manual de Calidad: Documento que se describe en el Sistema de Gestión de Calidad de acuerdo con la política y los objetivos de la calidad establecidos.

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

Materia Prima: A la sustancia de cualquier origen que se use para la fabricación de productos químicos, farmacéuticos o biológicos.

Material de Acondicionamiento: A los elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el fármaco o el medicamento y que no está en contacto directo con él.

Medicamento (Producto Farmacéutico): 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 para ser usado en animales.

Médico Verificador: Médico veterinario oficial o autorizado por la Secretaria de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación para realizar la constatación documental, ocular o comprobación mediante muestreo y análisis de laboratorio de diagnóstico clínico autorizado del cumplimiento de la normatividad en materia zoonosanitaria.

Médico Veterinario: Profesional con cédula profesional de la Secretaría de Educación Pública de Médico Veterinario o Médico Veterinario Zootecnista.

Médico Veterinario Aprobado: Profesional aprobado por Secretaria de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, que presta sus servicios en establecimientos que fabrican productos químicos, farmacéuticos, biológicos o alimenticios para uso en animales o consumo por estos y otros que determine la Secretaria de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación, para dar servicios como coadyuvante de la misma en funciones de asistencia técnica y capacitación zoonosanitaria a los productores a fin de garantizar el cumplimiento de la normatividad en materia zoonosanitaria.

Método Analítico: Es la técnica a seguir para el control de materia prima, granel y producto terminado, con el fin de comprobar que se cumplan las especificaciones establecidas.

Muestra:A la parte o porción extraída de un conjunto o de un lote por métodos que permiten considerarla como representativa del mismo.

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.

Número de Lote: Cualquier combinación de letras, números o símbolos, que sirve para la identificación de un lote y bajo la cual se amparan todos los documentos referentes a su manufactura o control.

Orden de Producción: 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.

Orden de Acondicionamiento: 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.

Organismo de Certificación: Las personas morales que contengan por objeto realizar funciones de certificación de acuerdo a la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Partículas Viables: A cualquier partícula que bajo condiciones ambientales apropiadas puede reproducirse.

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

Plan Maestro de Validación: 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.

Potencia: Pruebas de Control de Calidad para asegurar que un producto biológico es capaz de producir una respuesta inmune, la cual es expresada en Unidades

Internacionales o porcentaje, de acuerdo a lo establecido en las especificaciones de calidad del producto. Para efecto de los productos químicos y farmacéuticos, se entiende como la actividad del producto expresada en términos de unidades internacionales, comparada con una sustancia de referencia.

Procedimiento Normalizado de Operación: 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.

Procedimiento Normalizado de Acondicionamiento: Documento que contiene las instrucciones detalladas para acondicionar un producto en su envase primario en producto terminado.

Procedimiento de Producción: Documento que contiene las instrucciones detalladas para transformar la materia prima en producto hasta su envase primario.

Producción: Operaciones involucradas en el procesamiento de insumos para transformarlos en un producto a granel.

Producto a Granel: Producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de ser envasado.

Producto Alimenticio: Cualquier sustancia o conjunto de ellas que contengan alimentos nutritivos aprovechables en la alimentación de los animales, quedando incluidos en esta clasificación aquellas que de alguna forma favorezcan su ingestión, aprovechamiento y puedan constituir un riesgo zoonosológico.

Producto Biológico: Todo producto elaborado a partir de organismos vivos, sus componentes o productos de su metabolismo, así como de sus hemoderivados;

que se emplean en su diagnóstico, prevención y/o tratamiento específico de enfermedades infecciosas de los animales.

Producto Devuelto: Cualquier producto distribuido que se regresa a la planta de fabricación.

Productos Higiénicos: Soluciones antisépticas, shampoo, polvos o soluciones tópicas medicadas, enjuagues, jabones, detergentes medicados y desinfectantes.

Producto Liberado: Es aquel producto que está terminado y que aprobó satisfactoriamente las pruebas de control de calidad y está listo para la venta.

Producto Regulado: Aquel que puede presentar un riesgo zoonosario y que está controlado por la SAGARPA.

Producto Semiterminado: Producto que se encuentra en su envase primario y que será sometido a etapas posteriores para convertirse en producto terminado.

Producto terminado: Producto elaborado a partir de materias primas, acondicionado y listo para su venta.

Productos Químicos Farmacéuticos: Todo producto veterinario de origen natural o sintético, con efecto terapéutico, preventivo o de uso diagnóstico en animales.

Programa de Monitoreo Ambiental: Secuencia cronológica de actividades para evaluar el cumplimiento de los parámetros establecidos de partículas viables y no viables en un ambiente controlado.

Prueba de Pirógenos: Determinación que efectúa en aquellos medicamentos que pueden producir reacciones febriles a quienes se les administra por vía parenteral.

Pureza: Es el grado en el cual las materias primas y los productos terminados están exentos de materiales extraños y/o microorganismos; refiriéndose además, a una prueba de control de calidad para los productos biológicos.

Queja: A toda observación proveniente de un cliente, relacionada con la calidad de un producto.

Rastreabilidad: Capacidad de reconstruir la historia, localización de un elemento o de una actividad, por medio de registros de identificación.

Recuperación: Someter parte de un lote a una misma etapa del proceso de acondicionamiento, debido a fallas en las especificaciones determinadas.

Registro Electrónico: 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.

Rendimiento Final: Cantidad de producto obtenido al final del proceso con respecto a la cantidad planeada.

Rendimiento Teórico: Cantidad de producto que se espera obtener a través de un proceso, de acuerdo a los cálculos efectuados.

Reproceso: A someter un lote total o parcial, a una etapa previa del proceso validado de fabricación debido a fallasen las especificaciones predeterminadas.

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

Revisión Anual de Producto: 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.

Sanidad Animal: Tiene por objeto preservar la salud, así como prevenir, controlar y erradicar las enfermedades o plagas de los animales.

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

Secretaria: Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación.

Seguridad e Inocuidad: Pruebas de control de calidad para asegurar que un producto no cause reacciones desfavorables atribuibles al mismo.

Semillas Maestra: Microorganismo identificado, seleccionado y almacenado permanentemente a un nivel de pasaje específico, empleado para la producción de un biológico.

Sistemas Críticos: Aquellos que tienen impacto directo en los procesos y productos y que son: agua, aire (comprimido y ambiental), y vapor limpio.

Titulación: Prueba de control de calidad para asegurar que un producto con tiene la cantidad de antígeno establecido en la orden de producción.

Validación: Evidencia documentada que demuestra que a través de un proceso específico se obtiene un producto que cumple consistentemente con las especificaciones de calidad establecidas.

Validación de Limpieza: 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 de un agente de limpieza y producto procesado.

Validación del Proceso: Evidencia documentada de que el proceso operado dentro de parámetros establecidos, puede rendir efectiva y reproduciblemente para producir un producto que satisfaga sus especificaciones determinadas y atributos de calidad.

4. Organización.

- 4.1. El establecimiento debe contar con una organización interna de acuerdo con el tamaño de la empresa y los productos que fabrica.
- 4.2. 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.
- 4.3. El responsable sanitario debe ocupar el mayor nivel jerárquico de la unidad de calidad y reportar directamente al puesto más alto del establecimiento. Los establecimientos dedicados a la elaboración de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por estos deben contar con un Médico Veterinario responsable aprobado por la Secretaria de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación para coadyuvar en las funciones de asistencia técnica y capacitación zoonosanitaria.
- 4.4. 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 todos los procesos.
- 4.5. Los responsables de las áreas de fabricación, producción y calidad debe tener como mínimo estudios de licenciatura con cédula profesional

expedida por la SEP o documento equivalente para el caso de extranjeros en el área de las ciencias químicas.

4.5.1. El responsable de producción debe contar con la experiencia suficiente para ejercer correctamente sus funciones.

4.5.2. Los responsables de las unidades de producción y calidad deben tener estudios en el área farmacéutica y/o química para cada una de ellas.

4.6. 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 de que se cumplan con las especificaciones de producto establecidas.

4.7. 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:

4.7.1. Aprobar o rechazar todos los insumos utilizados en la fabricación de los medicamentos, así como del producto en proceso y producto terminado.

4.7.2. Aprobar o rechazar los medicamentos fabricados, procesados o envasados por otra compañía bajo contrato. (maquilas).

4.7.3. Que todos los análisis se realicen de acuerdo a lo descrito en la FEUM, farmacopeas reconocidas internacionalmente o metodologías del fabricante. En el caso de los productos biológicos, analizar de acuerdo a la norma vigente, si es que esta existe.

4.7.4. Que se cumplan 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, esterilidad, pureza, inocuidad y potencia de los productos fabricados.

- 4.7.5. Aprobar todos los estudios del Plan Maestro de Validación
- 4.7.6. La asignación de fechas de reanálisis a los componentes y fechas de caducidad a los productos y reactivos.
- 4.7.7. Que la documentación relativa a la fabricación y control de los lotes producidos se conserve.

5. Personal.

- 5.1. La responsabilidad de los empleados debe estar de acuerdo con la descripción de su puesto, en donde se registran sus funciones.
- 5.2. El personal responsable de la fabricación y control de medicamentos, incluyendo el personal temporal, debe estar calificado con base en su experiencia, formación o capacitación, para la función que desempeña, la cual debe estar documentada.
- 5.3. El personal tendrá el equipo de protección necesario de acuerdo a las labores que desempeñe.
- 5.4. Debe existir un programa documentado continuo para la capacitación y adiestramiento del personal en las funciones que le sean asignadas:
 - 5.4.1. Este programa debe incluir al menos las siguientes áreas:
Inducción al puesto, Buenas Prácticas de Fabricación, los procedimientos y seguridad.
- 5.5. El personal debe portar ropa de trabajo limpia en buen estado y cómoda así como el equipo de protección adecuado diseñado para evitar la contaminación de los productos y de las áreas de fabricación, así como riesgos de salud ocupacional.
- 5.6. Al personal de nuevo ingreso se le debe realizar un examen médico.

- 5.7. El movimiento de entrada y salida del personal de las áreas de fabricación debe realizarse de acuerdo a procedimientos que contemplen tanto la seguridad del personal como del producto.
- 5.8. El personal debe de cumplir con los procedimientos de cada área de fabricación.
- 5.9. 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 revisar.

6. Documentación.

6.1. Generalidades.

- 6.1.1. El establecimiento debe contar con un sistema de documentación que permita realizar los procesos de manera estandarizada y rastrear todos los datos inherentes a la fabricación de un lote específico.
- 6.1.2. Los documentos deben ostentar visiblemente los nombres, firmas y cargos de las personas que invirtieron en su elaboración, revisión y autorización, debiendo ser independientes entre sí para favorecer una doble o triple revisión y minimizar la posibilidad de errores.
- 6.1.3. Los documentos de referencia deben contar con una fecha de vigencia misma que estará señalada en el documento, al término de la cual debe realizarse una revisión completa y emitirse una nueva versión, sin importar si hubo cambios o no.
- 6.1.4. Toda la documentación debe estar escrita en idioma español de manera clara y utilizando un lenguaje sencillo que permita su fácil comprensión, indicando el tipo y objetivo del documento.

- 6.1.5. Los documentos donde se realizan registros de datos deben cumplir al menos con los siguientes requisitos:
- 6.1.5.1. Los datos deben de ser registrados por la persona que realizó la actividad. En el caso de usar siglas, al igual que las firmas debe existir un catálogo.
 - 6.1.5.2. Los datos deben ser claros y escritos con un material indeleble escritos con tinta azul. En ningún caso debe admitirse el uso de lápiz.
 - 6.1.5.3. Todos los espacios deben estar debidamente llenos y en su caso si se modifican ser cancelados de acuerdo a procedimientos.
 - 6.1.5.4. Cualquier corrección debe permitir ver el dato original, debe ir firmado y fechado por la persona que realizó la corrección.
 - 6.1.5.5. Un formato preestablecido para registros de fechas y horas.
- 6.1.6. Los documentos deben ser reproducidos a través de un sistema que asegure que el documento es copia fiel del original.
- 6.1.7. La documentación se debe archivar en forma tal que sea fácil y rápido su acceso.
- 6.1.8. Debe de 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.
- 6.1.9. Todos los documentos maestros y los procedimientos originales deben ser autorizados por el Responsable Sanitario, así como la modificación a los documentos de anteriores.
- 6.1.10. Se deben conservar registros de los cambios realizados a documentos.

6.1.11. El establecimiento debe contar como mínimo con los siguientes documentos:

- 6.1.11.1. Licencias, permisos, constancias, registros de productos y dictámenes vigentes.
- 6.1.11.2. Expediente técnico de cada producto (dossier)
- 6.1.11.3. Expediente legal de cada producto (tarjetones de registro, proyecto de marbete, etc.)
- 6.1.11.4. Organigrama del establecimiento, indicando los puestos y el nombre de las personas que los ocupan.
- 6.1.11.5. Edición vigente de la FEUM, así como los suplementos correspondientes.
- 6.1.11.6. Relación de los medicamentos registrados y la relación de los que se comercializan.
- 6.1.11.7. Planos actualizados entre los cuales deberán estar: planos arquitectónicos y planos de los sistemas críticos.
- 6.1.11.8. Relación de equipos de fabricación incluyendo sus características, capacidad, ubicación y modelo.
- 6.1.11.9. Relación de equipos e instrumentos analíticos, ubicación y modelo, incluyendo los instrumentos de medición de las áreas de producción y control de calidad.
- 6.1.11.10. Especificaciones de materias primas.
- 6.1.11.11. Especificaciones de materiales de envase primario.
- 6.1.11.12. Especificaciones de materiales de envase secundario.
- 6.1.11.13. Bitácoras de registro.

6.2. Documento (Expediente) maestro.

6.2.1. El establecimiento debe contar con un documento maestro (expediente) maestro por cada producto, que incluya:

- 6.2.1.1. Información sometida para la obtención del Registro Sanitario y sus modificaciones.
- 6.2.1.2. Orden maestra de producción para cada tamaño de lote, la cual debe incluir: nombre del producto, forma

farmacéutica, concentración, periodo 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.

- 6.2.1.3. 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.
- 6.2.1.4. Orden maestra de acondicionamiento para cada presentación, la cual debe incluir: nombre del producto, forma farmacéutica y concentración, presentación, periodo de caducidad autorizado, espacio para la fecha de caducidad que corresponda y la relación completa de los materiales indicando su clave.
- 6.2.1.5. 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 espacio para el registro de las operaciones críticas.
- 6.2.1.6. Especificaciones del producto en proceso y terminado.
- 6.2.1.7. Métodos analíticos para el producto en proceso y terminado.
- 6.2.1.8. Especificaciones y métodos analíticos de todos los insumos.

6.2.1.9. Especificaciones de los materiales de envase primario y secundario.

6.2.1.10. Especificaciones de los materiales impresos.

6.3. Documentación operativa.

6.3.1. El establecimiento debe contar con los siguientes Procedimientos Normalizados de Operación:

6.3.1.1. PNO para limpieza, sanitización y operación de los equipos utilizados en la producción y acondicionamiento de los productos.

6.3.1.2. PNO para la limpieza y sanitización de las áreas de producción y acondicionamiento del producto.

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

6.3.1.4. PNO para los instrumentos de sistemas de medición.

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

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

6.3.1.7. PNO para el manejo de desviaciones o no conformidades.

6.3.1.8. PNO para control de cambios.

6.3.1.9. PNO para el manejo de quejas.

6.3.1.10. PNO para el manejo de producto devuelto.

6.3.1.11. PNO para la compra de insumos.

6.3.1.12. PNO para la distribución de productos.

6.3.1.13. PNO para el retiro de productos del mercado.

6.3.1.14. PNO para el control de plagas y fauna nociva.

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

6.4. Registros y reportes.

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

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

6.4.1.2. Etiquetas de identificación de los insumos surtidos.

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

6.4.1.4. Muestras de las etiquetas codificadas utilizadas en el lote.

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

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

6.4.1.7. 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.

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

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

6.4.2.1. Reportes analíticos de insumos.

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

- 6.4.2.3. Reportes de investigación de resultados fuera de especificación en la que se determinen las acciones correctivas y preventivas adoptadas, los responsables y la evidencia de la efectividad de dichas acciones.
- 6.4.3. Se debe contar con los registros de distribución que contengan la siguiente información para cada lote de producto distribuido:
- 6.4.3.1. Nombre del producto, presentación y número de lote.
 - 6.4.3.2. Cantidad total del lote por presentación.
 - 6.4.3.3. Identificación del cliente.
 - 6.4.3.4. Cantidad enviada por cliente.
 - 6.4.3.5. Fecha de envío y recibo.
- 6.4.4. 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.
- 6.4.4.1. 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.
- 6.4.5. Deben existir registros de quejas que contengan la siguiente información:
- 6.4.5.1. Nombre del producto, presentación y número del lote.
 - 6.4.5.2. Cantidad involucrada de la queja.
 - 6.4.5.3. Motivo de la queja.
 - 6.4.5.4. Nombre y localización de quien genera la queja.
 - 6.4.5.5. Resultado de la investigación de la queja.
 - 6.4.5.6. Acciones tomadas relacionadas con la queja.

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

6.4.6.1. Nombre del producto, presentación y número de lote.

6.4.6.2. Cantidad de vuelta.

6.4.6.3. Motivo de la devolución.

6.4.6.4. Nombre y localización de quien devuelve.

6.4.6.5. Evaluación y destino final del producto.

7. Diseño y construcción.

7.1. Diseño.

7.1.1. El establecimiento debe ser diseñado, construido y conservado de acuerdo con las operaciones que en el área 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 ser 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.

7.1.2. Debe existir una lista de los equipos que se utilizan para los procesos.

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

7.1.4. El diseño debe considerar los requerimientos de construcción, ambientales, seguridad y Buenas Prácticas de Fabricación.

7.2. Construcción.

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

- 7.2.2. Cualquier cambio durante la construcción debe ser revisado, aprobado y documentado ante su implantación.
- 7.2.3. 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.
- 7.2.4. La construcción debe tener un diseño que asegure el acceso controlado del personal de las áreas de almacenamiento, producción, acondicionamiento y control de calidad y estas no deben de ser usadas como vía de paso para el personal y materiales.
- 7.2.5. 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.
- 7.2.6. Las actividades de mantenimiento de instalaciones y edificios deben ser programadas, realizadas y documentadas de tal manera que eviten los riesgos de contaminación.
- 7.2.7. Deben contar con sistemas de descarga de aguas residuales. El sistema de descarga de aguas negras debe ser independiente del drenaje pluvial.
- 7.2.8. 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:
- 7.2.8.1. Acabados sanitarios.

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

7.2.8.3. Indicadores de presión diferencial fijos.

7.2.9. Deben tenerse clasificadas las áreas de fabricación con base en la calidad del aire.

7.2.10. 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 estas. Su ubicación y diseño debe ser tal que permita su mantenimiento.

7.2.10.1. Se debe contar con tomas identificadas de los sistemas críticos aplicable.

7.2.11. Las instalaciones deben de tener condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación conforme a las Normas Oficiales Mexicanas que para el efecto se expidan.

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

7.2.13. Los pasillos internos de las áreas internas de producción deben contar con sistemas de aire filtrado.

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

- 7.2.15. Las áreas de producción deben de contar con acabados sanitarios de paredes, pisos y techos que faciliten su limpieza, desinfección y sanitización.
- 7.2.16. Las tuberías fijas deben estar identificadas, con base en el código de colores.
- 7.2.17. Debe existir un área específica para efectuar las operaciones de acondicionamiento, que facilite el flujo de personal, insumos y productos.
- 7.2.18. 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.
- 7.2.18.1. Las áreas destinadas a pruebas biológicas, microbiológicas e instrumentales deben estar físicamente separadas.
- 7.2.19. Se debe contar con un área específica con condiciones de almacenamiento para las muestras de retención de los insumos y productos terminados.
- 7.2.20. Debe existir separación adecuada y eficaz entre materias primas, materiales en cuarentena y productos terminados. Además los almacenes deben contar con áreas para la recepción y muestreo de materias primas y materiales, así como con un cubículo independiente para pesar, que sea de tamaño suficiente para el volumen de materias primas que se manejen.
- 7.2.21. Se debe contar con un área específica con condiciones de seguridad y almacenaje para los registros de los productos terminados.

7.2.22. Los vestidores, lavabos, regaderas y sanitarios deben ser de fácil acceso y apropiados para el número de usuarios. Los sanitarios no deben tener comunicación directa con las áreas de producción y almacenamiento.

7.2.23. En caso de contar con comedor este debe estar separado de las áreas de fabricación.

7.2.24. Se debe de contar con un área específica para el taller de mantenimiento que cumpla con las condiciones del área donde se encuentre y que garantice que no se ve afectada la calidad del producto.

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

7.3. Bioterio.

7.3.1. Las instalaciones destinadas para el manejo de animales de laboratorio deben estar aisladas de las áreas de fabricación, control de calidad y almacenes y cumplir con la normatividad vigente.

7.3.2. Las instalaciones del bioterio debe cumplir con lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999.

8. Control de la fabricación.

8.1. Generalidades.

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

8.1.2. Al inicio y durante el proceso las áreas, envases con productos 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.

- 8.1.3. Los insumos y productos en cualquiera de sus etapas de fabricación, deben colocarse de tal manera que no se encuentre en contacto con el piso.
- 8.1.4. El acceso a las áreas de fabricación queda limitado al personal autorizado.
- 8.1.5. Los procedimientos deben estar accesibles al personal involucrado.
- 8.1.6. El muestreo para el control del producto en proceso debe llevarse a cabo con base a procedimientos.
- 8.1.7. 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.
- 8.1.8. Los productos biológicos deben almacenarse en refrigeradores equipados con termográficos o sistemas equivalentes que garanticen una temperatura regulada de 4 a 8°C .
- 8.1.9. Se debe contar con registro de humedad relativa y temperatura, de manera que se garantice la calidad e integridad de almacenamiento de insumos y productos.
- 8.1.10. 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.
- 8.1.11. No deben de llevarse a cabo operaciones simultáneas en una misma área de fabricación.
- 8.1.12. Se debe de contar con un programa para la prevención, control y erradicación de fauna nociva.

8.1.13. 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.

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

8.2.1. Adquisición.

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

8.2.2. Recepción.

8.2.2.1. 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), cerrados, que no presenten deterioro o daños de cualquier tipo que puedan afectar las características de calidad del material que contienen. Se debe contar con un certificado de análisis del proveedor de cada lote recibido.

8.2.2.1.1. 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.

8.2.2.2. 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.

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

8.3. Control de almacenamiento de insumos y productos en sus diferentes etapas.

- 8.3.1. Debe realizarse con base en lo establecido en procedimientos que consideren la clara identificación y separación por medios físicos o sistemas de control.
 - 8.3.2. Los establecimientos que comercializan productos biológicos, químicos farmacéuticos que así lo requieran, deben contar con cámaras refrigerantes que conserven las temperaturas requeridas para los diferentes productos, con termográficas o sistemas equivalentes de fácil lectura.
 - 8.3.3. Se deben contar con procedimientos para la limpieza y mantenimiento de las áreas de almacenamiento.
 - 8.3.4. Se debe contar con un procedimiento basado en primeras entradas primeras salidas.
 - 8.3.5. Los insumos y productos en sus diferentes etapas deben muestrearse, analizarse y probarse 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.
 - 8.3.6. Los insumos o productos rechazados (no conformes) deben ser identificados como tales y trasladados a un área específica delimitada, deben ser confinados, destruidos, devueltos o reprocesados, según el procedimiento correspondiente y la decisión documentada.
- 8.4. Preparación y surtido de insumos y producto en sus diferentes etapas.
- 8.4.1. Deben existir procedimientos que especifiquen como mínimo:
 - 8.4.1.1. Que se surtan insumos y productos aprobados.
 - 8.4.1.2. Que el manejo se realice por personal autorizado.
 - 8.4.1.3. 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.

8.4.1.4. Las medidas para prevenir la contaminación cruzada.

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

8.4.1.6. 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.

8.4.2. Las materias primas, materiales de envase primario, materiales de acondicionamiento deben mantenerse en un área destinada para ello, separados por lote de producto en el que serán utilizados. Para el caso de productos biológicos deben almacenarse en refrigeradores equipados con termográficos o sistemas equivalentes que aseguren una temperatura regulada de 4 a 8 °C, a excepción que por su naturaleza se recomiende a otra temperatura.

8.5. Control de la producción.

8.5.1. Generalidades.

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

8.5.1.2. 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.

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

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

- 8.5.1.5. 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.
- 8.5.1.6. 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. Supervisar que los pisos en el área estéril sean lisos y sin grietas ni cuarteaduras y en el área no estéril que sean lisos y de fácil limpieza.
- 8.5.1.7. 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.
- 8.5.1.8. Las operaciones deben realizarse de acuerdo con el procedimiento de producción y registrarse en el mismo al momento de llevarse a cabo.
- 8.5.1.9. Las tuberías por las que se transfieren componentes o productos, deben ser inertes no contaminantes. Así mismo, deben estar identificadas.
- 8.5.1.10. El procedimiento de producción debe indicar las operaciones que requieren ser supervisadas.
- 8.5.1.11. 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.
- 8.5.1.12. 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.
- 8.5.1.13. Los resultados de las pruebas y análisis realizados durante el proceso, deben registrarse o anexarse en el procedimiento de producción.

- 8.5.1.14. El personal responsable de la producción y de la unidad de calidad, debe revisar, documentar y evaluar cualquier desviación o no conformidad al procedimiento de producción y definir las acciones según el caso.
 - 8.5.1.15. El rendimiento final y los rendimientos internos indicados en la orden de producción, deben ser registrados y comparados contra sus límites, en caso de desviación o no conformidad se deben documentar y realizar la investigación correspondiente.
 - 8.5.1.16. Deben existir procedimientos que establezcan la separación e identificación de los productos en todas las etapas del proceso.
 - 8.5.1.17. 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, soportado por estudios de validación donde aplique.
 - 8.5.1.18. 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.
 - 8.5.1.19. Los procedimientos de limpieza deben establecerse con base en los estudios de validación.
 - 8.5.1.20. Se deben realizar evaluaciones periódicas para confirmar que los límites de contaminación microbiológicas de áreas y superficies, se mantienen dentro de lo establecido.
- 8.5.2. Control de la producción de formas farmacéuticas sólidas.
- 8.5.2.1. 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.

- 8.5.2.2. La disposición de los polvos colectados y la limpieza de los colectores deben realizarse con base a procedimientos.
 - 8.5.2.3. Se debe contar 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.
 - 8.5.2.4. 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.
- 8.5.3. Control de la producción de formas farmacéuticas líquidas y semisólidas no estériles.
- 8.5.3.1. El área de producción debe contar con suficientes tanques y marmitas de preparación con tapa y cuando se requiera, enchaquetados y con sistema de agitación.
 - 8.5.3.2. 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.
- 8.5.4. Control de la producción de formas farmacéuticas estériles.
- 8.5.4.1. En las áreas de producción de productos biológicos, farmacéuticos y biológicos que requieran condiciones estériles, deben realizarse en áreas asépticas a las que el personal, el producto y los materiales ingresen o salgan cumpliendo con los requisitos establecidas en el PNO correspondiente, con el fin de disminuir los riesgos de contaminación.
 - 8.5.4.2. El área estéril debe estar sujeta a control microbiológico y contar con un sistema de esterilización que puede ser: luz

ultravioleta, sanitización química, flujo laminar. Debe contar con un cubículo en el que el personal se vista con ropa estéril.

- 8.5.4.3. Las áreas deben estar clasificadas, de acuerdo al Apéndice Normativo A.
- 8.5.4.4. Las operaciones críticas tales como preparación de materiales, procesos de esterilización, despirogenado o llenado, deben realizarse en áreas controladas y separadas físicamente.
- 8.5.4.5. Los procesos de llenado aséptico de productos no esterilizados terminalmente, deben ser validados por la técnica de llenado aséptico simulado.
- 8.5.4.6. 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.
- 8.5.4.7. En las áreas controladas clase A, B, y C (Apéndice Normativo A) debe estar presente el mínimo de personas necesarias, que deben seguir las técnicas asépticas aplicables de acuerdo al procedimiento correspondiente. En la medida de lo posible, deben inspeccionarse y controlarse desde el exterior.
- 8.5.4.8. 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.
- 8.5.4.9. La ropa utilizada en las áreas controladas clase A, B y C (Apéndice 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.
- 8.5.4.10. 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.

- 8.5.4.11. Los equipos, las áreas y los sistemas críticos utilizados deben contar con un programa de mantenimiento preventivo.
- 8.5.4.12. Se debe establecer un programa de monitoreo ambiental de acuerdo a un procedimiento correspondiente.
- 8.5.4.13. Deben existir procedimientos que establezcan tiempo límite:
 - 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.
- 8.5.4.14. Las soluciones inyectables deben inspeccionarse al 100% para la detección de partículas u otros defectos de acuerdo al procedimiento correspondiente.
- 8.5.4.15. 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.
- 8.5.4.16. Se debe realizar la prueba de hermeticidad a los productos estériles de acuerdo a la FEUM y documentarse.

8.6. Agua

- 8.6.1. Las instalaciones debe contar con agua potable.

- 8.6.2. Las instalaciones para la generación almacenamiento y distribución de agua deben ser las adecuadas para garantizarla calidad físico-química y microbiológica de acuerdo al proceso.
- 8.6.3. El fabricante debe contar con un procedimiento escrito para evaluar periódicamente las características físico-químicas y microbiológicas de los diferentes tipos de agua utilizados en la formulación de los productos, así como mantener el registro de los resultados.
- 8.6.4. El agua utilizada en los diferentes procesos de producción debe cumplir con las especificaciones de la FEUM.
- 8.7. Control del acondicionamiento.
- 8.7.1. Consideraciones.
- 8.7.1.1. Todas las operaciones de acondicionamiento deben realizarse con los materiales especificados en la orden de acondicionamiento correspondiente. Estos documentos deben estar a la vista del personal que realiza el proceso antes y durante el acondicionamiento.
- 8.7.1.1.1. 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.
- 8.7.1.2. Deben existir áreas específicas y delimitadas para el acondicionamiento de cada lote y presentación del producto.
- 8.7.1.3. 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.

- 8.7.1.4. 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.
- 8.7.1.5. Durante todo el proceso de acondicionamiento, los materiales usados se mantendrán identificados bajo las condiciones necesarias para evitar mezclas, contaminación, confusiones y errores.
- 8.7.1.6. 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.
- 8.7.1.7. Se debe asegurar el correcto manejo de los materiales a rotular/codificar, de los materiales impresos y de los obsoletos según el procedimiento.
- 8.7.1.8. Deben existir áreas específicas para la rotulación/codificación de los materiales de acondicionado, que permitan prevenir confusiones, errores y mezclas.
- 8.7.1.9. El material rotulado/codificado debe mantenerse en áreas con acceso controlado y restringido.
- 8.7.1.10. 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.

- 8.7.1.11. Deben anexarse al expediente del lote muestras de los materiales codificados utilizados en el acondicionamiento.
 - 8.7.1.12. La rotulación/codificación de los materiales debe ser inspeccionada y registrada por personal autorizado o mediante un sistema automatizado validado.
 - 8.7.1.13. En caso de que no se termine la operación de rotulación/codificación debe existir un procedimiento que describa las acciones para prevenir que existan mezclas o pérdida de la identidad.
 - 8.7.1.14. La devolución de materiales de acondicionamiento e impresos remanentes debe evitarse, ya que ella representa un riesgo, en caso de que sea justificada la devolución de material remanente, debe hacerse en condiciones controladas, documentada
 - 8.7.1.15. El material remanente que se encuentre rotulado/codificado deberá separarse de cualquier otro material y destruirse de acuerdo con un procedimiento y debe documentarse.
- 8.7.2. 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.
- 8.7.2.1. 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.

8.8. Maquilas.

- 8.8.1. Las empresas elaboradoras de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios, que presenten servicios de maquila, deben

cumplir con lo establecido en esta Norma y notificar a la SAGARPA los convenios celebrados para el proceso de elaboración de un producto determinado, en los que se debe establecer la responsabilidad de ambas partes, en el sentido de mantener los registros de compraventa y canales de distribución por lo menos un año después de la fecha de caducidad del medicamento. Las personas físicas o morales que soliciten la maquila, serán responsables solidarios del maquilador.

- 8.8.2. Debe haber un procedimiento que describa los criterios para evaluar a los maquiladores antes de ser aprobados.
- 8.8.3. El titular del registro debe asegurar la transferencia de tecnología al maquilador y estar documentada.
- 8.8.4. Las etapas a maquilar deben ser validadas en las instalaciones del maquilador.
- 8.8.5. La calidad del producto será responsabilidad del titular del registro.
- 8.8.6. El titular del registro debe supervisar la fabricación de su producto y de auditar las operaciones del maquilador.
- 8.8.7. 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.
- 8.8.8. El titular del registro debe llevar a cabo los análisis necesarios que le permita aprobar o rechazar el producto que involucró un proceso de maquila.

8.9. Control del Laboratorio Analítico.

- 8.9.1. Se debe contar con especificaciones escritas para la evaluación de insumos, producto a granel, producto en proceso y producto terminado.
- 8.9.2. Se debe contar con procedimientos para el muestreo de insumos, producto a granel, producto en proceso y producto terminado.
- 8.9.3. Se debe contar con métodos de análisis validados de acuerdo a esta Norma Oficial Mexicana.
- 8.9.4. Se debe contar con métodos de prueba para el material de envase primario y acondicionamiento.
- 8.9.5. Se debe contar con un programa de calibración de instrumentos de medición.
- 8.9.6. Se deben realizar los estudios de estabilidad, de acuerdo con la correspondiente norma oficial mexicana vigente.
- 8.9.7. 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.
- 8.9.8. 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.
- 8.9.9. 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.

- 8.9.10. Deben existir procedimientos que describan el manejo y almacenamiento de los reactivos, soluciones, cepas y medios de cultivo empleados en el laboratorio.
- 8.9.11. Las sustancias de referencia primaria y secundaria 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.
- 8.9.12. 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.
- 8.9.12.1. Deben utilizarse controles negativos y positivos como testigos durante el uso de los medios de cultivo.
- 8.9.13. Debe existir un procedimiento que indique las acciones a seguir en el caso de resultados analíticos fuera de especificaciones.
- 8.10. Manejo de producto fuera de especificaciones o no conforme
- 8.10.1. 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.
- 8.10.2. Debe emitirse un reporte de desviación o no conformidad para definir si puede ser reacondicionado, recuperado, reprocesado, retrabajado o rechazado.
- 8.10.3. Debe existir un procedimiento que describa las acciones a tomar en los casos de reacondicionado, recuperado, reproceso o retrabajo de lotes.

- 8.10.4. 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.
 - 8.10.5. Los productos rechazados deben ser identificados y segregados hasta su disposición o destino final. Esta debe llevarse a cabo de acuerdo a un procedimiento.
 - 8.10.6. La liberación de un lote reacondicionado, retrabajado, recuperado o reprocesado debe seguir los pasos descritos en el numeral 8.10 y contar con la autorización del responsable sanitario.
- 8.11. Liberación de producto terminado.
- 8.11.1. Debe existir un procedimiento que describa el proceso de revisión del expediente de lote y liberación de producto terminado.
 - 8.11.2. Todos los productos terminados deben ser identificados y colocados en áreas habilitadas para cuarentena inmediatamente después de ser recibidos o producidos hasta que sean liberados para su uso y distribución.
 - 8.11.3. Se debe tomar en cuenta los resultados del programa de monitoreo ambiental para revisar que no impacten al lote que va a ser liberado.
 - 8.11.4. Que se hayan tomado muestras de retención correspondientes.
- 8.12. Control de la distribución.
- 8.12.1. Debe establecerse procedimiento para el control de la distribución de los productos, en el que se describa:
 - 8.12.1.1. La forma y condiciones de transporte.

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

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

8.12.2. El sistema de distribución de los medicamentos debe establecerse de acuerdo con la política de primeras entradas primeras salidas o primeras caducidades primeras salidas.

8.12.3. Debe garantizarse la identificación e integridad de los productos.

8.12.4. Debe mantenerse un registro de distribución de cada lote de producto para facilitar su retiro del mercado en caso necesario.

9. Equipo de fabricación.

9.1. Generalidades.

9.1.1. El equipo usado para la producción, empaque, 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.

9.1.1.1. 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.

9.1.1.2. 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.

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

9.2.1. 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.

9.2.2. 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.

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

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

9.3. Limpieza y Mantenimiento.

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

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

9.3.1.2. El método de desmontaje y montaje del equipo.

9.3.1.3. Nivel de limpieza requerido.

9.3.1.4. Formato de reporte.

- 9.3.2. El equipo debe permanecer limpio, protegido e identificado cuando no se esté utilizando.
- 9.3.3. Se debe revisar la limpieza del equipo y su vigencia antes de ser utilizado.
- 9.3.4. El equipo debe estar calificado para el proceso y producto que se va a fabricar.
- 9.3.5. Se debe contar con procedimientos para la operación de equipos.
- 9.3.6. Se debe contar como mínimo con procedimientos de mantenimiento de los equipos críticos.
- 9.4. Todo equipo utilizado en la producción, empaque o manejo de los productos debe encontrarse localizado e instalado de tal manera que:
- 9.4.1. No obstaculice los movimientos del personal y facilite el flujo de los materiales.
- 9.4.2. Se asegure el orden durante los procesos y se controle el riesgo de confusión u omisión de alguna etapa del proceso.
- 9.4.3. Permita su limpieza y la del área donde se encuentra, y no interfiera con otras operaciones del proceso.
- 9.4.4. 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.
- 9.5. Equipo automático, mecánico y electrónico.
- 9.5.1. 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:

- 9.5.1.1. 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.
 - 9.5.1.2. El control de las etiquetas de calibración debe establecerse en un procedimiento y éstas deben ser resguardadas.
 - 9.5.1.3. Los registros de calibración deben ser resguardados y controlados.
 - 9.5.1.4. 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.
- 9.5.2. 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.
- 9.5.3. 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.
- 9.5.4. Filtros.
- 9.5.4.1. 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.
 - 9.5.4.2. Si es necesario el uso de prefiltros que liberen fibras, posteriormente se debe filtrar la solución a través de un filtro que las retenga.
 - 9.5.4.3. Los filtros deben ser compatibles con el producto a filtrar.

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

10. Higiene, Salud, Sanitización y Seguridad.

10.1. Deben existir procedimientos escritos de higiene y sanitización que deberá abarcar al personal, a las instalaciones, los equipos y aparatos, los materiales de producción y recipientes, los productos de limpieza y desinfección y cualquier aspecto que pueda constituir fuente de contaminación para el producto que se elabora.

10.2. De acuerdo a la legislación correspondiente el fabricante debe establecer:

- a) Exámenes médicos de admisión y periódicos.
- b) Controles de enfermedades, lesiones y alergias específicas
- c) Programa de vacunación y monitoreo de acuerdo al tipo de productos que se elaboren.
- d) Prevención de contaminación y monitoreo de personas que manipulen agentes biológicos químicos y físicos, que puede perjudicar la salud.

10.3. Debe ser excluido de la actividad el empleado que manifieste lesiones o enfermedades que puede afectar la calidad y seguridad de los productos.

10.4. Los procedimientos de higiene personal, inclusive la utilización de ropas protectoras, deben ser aplicados también a las personas ajenas a las áreas, cuando se les permita el acceso.

10.5. Debe existir un programa de sanitización, que contenga:

- a) La frecuencia de ejecución;
- b) Los métodos y materiales utilizados y autorizados
- c) Los responsables de ejecución

10.6. Debe existir procedimientos escritos en caso de incendio o de emergencia con una descripción de salidas de emergencias y la

localización de extintores y de bocas de agua debe ser suficiente y de libre acceso, y todo lo necesario para cumplir con la legislación correspondiente.

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.
- 11.2. Los resultados analíticos fuera de especificaciones confirmados deben considerarse como desviaciones o no conformidades.
- 11.3. 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.
- 11.4. Debe existir un procedimiento que incluya al menos la documentación, investigación, evaluación y decisión final de la desviación o no conformidad.
- 11.5. 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.
- 11.6. 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.
- 11.7. 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 estériles y biológicos.
- 12.2. Está permitido la recuperación, retrabajo o reproceso de productos en forma farmacéutica sólida y polvos devueltos.
- 12.3. Debe existir un procedimiento para el control de los productos devueltos:
 - 12.3.1. Que deben ponerse en retención temporal /cuarentena y ser evaluados por la Unidad de Calidad para determinar si deben liberarse, reacondicionarse o destruirse.
 - 12.3.2. Registros de recepción, evaluación y destino. El reporte debe contener lo descrito en el numeral 6.4.6.
- 12.4. Debe existir un procedimiento para el manejo de quejas indicando:
 - 12.4.1. La obligatoriedad de la atención de todas las quejas.
 - 12.4.2. La necesidad de identificar la causa de la queja.
 - 12.4.3. Definición de las acciones correctivas y preventivas a realizar respecto al problema.
 - 12.4.4. Los casos que se requieran notificar a la autoridad sanitaria y la forma de hacerlo, de acuerdo con la normatividad vigente.
 - 12.4.5. La forma y el tiempo de respuesta al cliente, en su caso.
 - 12.4.6. Los registros de los resultados obtenidos y las decisiones tomadas en relación a las quejas deben contener lo especificado en el numeral 6.4.5.

13. Validación.

- 13.1. Generalidades.
 - 13.1.1. 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.

13.1.2. 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, empaque y acondicionamiento, deben mantener el estadovalidado.

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

13.2. Planeación para la validación.

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

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

13.2.2.1. Política de validación.

13.2.2.2. Estructura organizacional para las actividades de validación.

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

13.2.2.4. Formato a usarse para protocolos y reportes.

13.2.2.5. Planeación y programación.

13.2.2.6. Control de cambios.

13.2.2.7. Referencia a documentos existentes.

13.2.3. El PMV debe contener:

13.2.3.1. Proveedores.

13.2.3.2. Métodos analíticos.

13.2.3.3. Sistemas computacionales que impactan a la calidad del producto.

13.2.3.4. Sistemas críticos.

13.2.3.5. Calificación de Equipo de producción, empaque y acondicionamiento.

13.2.3.6. Procesos o métodos de limpieza.

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

13.2.3.8. Procesos de empaque primario y acondicionado.

13.2.4. El Plan Maestro de Validación debe incluir:

13.2.4.1. Vigencia.

13.2.4.2. Alcance

13.2.4.3. Objetivos

13.2.4.4. Mantenimiento del estado validado.

13.3. Documentación.

13.3.1. 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.

13.3.2. Debe prepararse un reporte que haga referencia cruzada al protocolo de validación, que reúna los resultados obtenidos, documentar cualquier desviación o no conformidad observada y mencionar 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.

13.3.3. 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.

13.4. Calificación.

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

13.4.2. El cumplimiento del diseño con lo descrito en esta Norma debe demostrarse y documentarse.

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

13.4.4. La Calificación de Instalación debe incluir, pero no se limita, a lo siguiente:

13.4.4.1. Construcción o modificación de áreas.

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

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

13.4.4.4. Requerimientos de calibración.

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

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

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

- 13.4.6.1. 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.
- 13.4.6.2. Pruebas que incluyen una condición o un conjunto de condiciones que abarcan límites de operación superiores e inferiores o las condiciones del “peor caso”.
- 13.4.7. 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.
- 13.4.8. 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.
- 13.4.9. 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.
- 13.4.10. La CE debe incluir, pero no se limita, a lo siguiente:
- 13.4.10.1. Pruebas, materiales usados en la producción, empaque y acondicionado, sustitutos calificados o productos simulados, que hayan sido desarrollados a partir del conocimiento del proceso, las instalaciones, sistemas o equipos.

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

13.4.11. 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.

13.5. Validación de métodos analíticos.

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

13.5.1.1. Evaluación de fármacos y aditivos.

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

13.5.1.3. Validaciones.

13.5.1.4. Estudios de estabilidad.

13.5.2. 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. 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.

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

13.6. Validación de Sistemas Críticos.

13.6.1. Deben validarse:

13.6.1.1. Agua

13.6.1.2. Aire (comprimido y ambiental)

13.6.1.3. Vapor limpio.

13.7. Validación de la limpieza.

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

13.7.2. 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.

13.7.3. 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.

13.7.4. 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.

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

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

13.8. Validación de procesos.

13.8.1. 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 cuáles de estas forman parte de la especificación del producto terminado.

- 13.8.2. 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.
- 13.8.3. Se requiere un mínimo de 3 corridas o lotes consecutivos con resultados satisfactorios para considerar validado el proceso.
- 13.8.4. Los parámetros críticos deben ser controlados y monitoreados durante los estudios de validación.
- 13.8.5. El personal que participe en las actividades de validación debe estar capacitado y calificado.

13.9. Mantenimiento del Estado Validado.

- 13.9.1. Para mantener el estado validado, se hará la evaluación del cumplimiento de los siguientes sistemas y programas:
 - 13.9.1.1. Sistema de control de cambios.
 - 13.9.1.2. Sistema de calibración.
 - 13.9.1.3. Programa de mantenimiento
 - 13.9.1.4. Sistema de calificación de personal.
 - 13.9.1.5. Sistema de auditorías técnicas.
 - 13.9.1.6. Sistema de desviaciones o no conformidades.
 - 13.9.1.7. Sistema de Evaluación de Proveedores.
 - 13.9.1.8. Sistema de Reporte Anual de Producto.
- 13.9.2. Cuando haya cambios que impacten a la calidad del producto, debe llevarse a cabo una nueva calificación o validación.
- 13.9.3. 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.

- 13.9.4. Debe definirse la vigencia de las calificaciones y las validaciones en los reportes correspondientes.

14. Control de cambios.

- 14.1. 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.
- 14.2. 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.
- 14.3. Los cambios deben ser aprobados por el responsable de la Unidad de Calidad, asegurando su seguimiento y cierre.

15. Auditorías técnicas.

- 15.1. Las auditorías técnicas incluyen auditorías internas y externas.
- 15.1.1. Las auditorías internas deben cubrir los puntos de esta Propuesta de Norma.
- 15.1.2. Las auditorías externas aplican a proveedores, prestadores de servicios y maquiladores que impacten al proceso de fabricación y la calidad del producto.
- 15.2. Debe existir un procedimiento que describa el sistema de auditorías técnicas, conteniendo:
- 15.2.1. La emisión de un programa.
- 15.2.2. Selección, adiestramiento y calificación de auditores.
- 15.2.3. Evidencia documentada de las auditorías.

15.2.4. Seguimiento y Efectividad de las acciones correctivas tomadas.

16. Destrucción y destino final de residuos.

16.1. 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.

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

Apéndice Normativo A

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		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. 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 googles.
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.	≤3 520/ ≤ 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. 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#	Semanalment e	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	≥10/h	95%	≥5	Uniforme de planta limpio, cabello y barba/bigote cubierto.
E	Preparación de formas farmacéuticas no estériles. Envasado primario de formas orales. Muestreo, pesado y surtido de componentes no estériles. Preparación y llenado de formas tóxicas noestériles.	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	≥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.	≥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.	≥6/h sólo para los laboratorios de control de calidad	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.
* 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.

ANÁLISIS.

En el trabajo “Buenas Prácticas de Fabricación en la Elaboración de Productos Biológicos y Farmacéuticos de Uso Veterinario” se separo las buenas prácticas de fabricación productos biológicos y productos farmacéuticos de los productos químicos y alimenticios como lo propone la NOM-012-ZOO. También se homologaron definiciones entre: La Ley Federal de Sanidad Animal, NOM-012-ZOO, NOM-022-ZOO-1995, NOM-026-ZOO-1994 y NOM-059-SSA1-2006.

Uno de los puntos de la propuesta que considero una parte fundamental en la elaboración de productos farmacéuticos y biológicos veterinarios, es la validación de métodos analíticos, de limpieza y de producción y acondicionamiento, así como la calificación de los proveedores, instalaciones, equipos y sistemas críticos ya que es una de las formas de demostrar el control de los procesos críticos en la elaboración de estos y que actualmente no es considerado en las normas veterinarias.

Las visitas periódicas de las entidades regulatorias (SENASICA) a los laboratorios donde se producen productos de uso veterinario deben ser más frecuentes y como las de la Secretaría de Salud a medicamentos de consumos humano.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Aria A. Ana María, Estudio de Mercado “Productos Farmacéuticos Veterinarios en México” Proexport Colombia 2004.
2. Diario Oficial de la Federación, Ley Federal de Sanidad Animal, 25 Julio 2005.
3. Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario.
4. Ortega Molina Alejandra, “Análisis comparativo del Proy-NOM-059-SSA1-2004 vs Normas de Zootecnia (NOM-012-ZOO-1993, NOM-022-ZOO-1995, NOM-026-ZOO-1994), UNAM, Facultad de Química 2009.
5. NOM-012-ZOO-1993: Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por estos. 17 de enero de 1995 (Norma), 27 de enero de 2004 (Modificación).
6. NOM-022-ZOO-1995: Características y especificaciones Zoosanitarias para las instalaciones, equipo y operación de establecimientos que comercializan productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por estos. 31 de enero de 1996 (Norma).
7. NOM-026-ZOO-1994: Características y especificaciones Zoosanitarias para las instalaciones, equipo y operación de establecimientos que fabriquen productos químicos, farmacéuticos y biológicos para uso en animales. 27 de noviembre de 1995 (Norma), 7 de noviembre de 2002 (Modificación).

8. NOM-059-SSA1-2006 Buenas Prácticas de Fabricación para Establecimientos de la Industria Químico Farmacéutica dedicados a la fabricación de Medicamentos.
9. NOM-062-ZOO-1999. Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de animales de laboratorio.
10. Anteproyecto de la Norma Oficial Mexicana Especificaciones para la regulación de productos químicos, farmacéuticos, biológicos y alimenticios para uso en animales o consumo por estos.
11. Secretaría del Trabajo y Previsión Social, Vigilancia del cumplimiento de la Normatividad en Seguridad y Salud en el Trabajo, Dirección Federal del Trabajo.