



AGRICULTURA
SECRETARÍA DE AGRICULTURA Y DESARROLLO RURAL



SENASICA
SERVICIO NACIONAL DE SANIDAD,
INOCUIDAD Y CALIDAD AGROALIMENTARIA

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

Entrada en vigor
15/06/2020



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

Directorio

Dr. Víctor Manuel Villalobos Arámbula.
Secretario de Agricultura y Desarrollo Rural.

Dr. Francisco Javier Trujillo Arriaga.
Director en Jefe
Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad d Calidad
Agroalimentaria.

MVZ. Juan Gay Gutiérrez.
Director General de Salud Animal.

Dirección de Servicios y Certificación Pecuaria.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

ÍNDICE GLOSARIO

1. SISTEMA DE CALIDAD (SC)

2. DOCUMENTACIÓN

- 2.1 Soporte documental.
- 2.2 Elementos de la documentación.
- 2.3 Elementos del soporte documental.
- 2.4 Difusión y control de soporte documental.
- 2.5 Documentación de los procesos de operación.
- 2.6 Materias primas y material de envasado.
- 2.7 Buenas prácticas de almacenamiento y distribución.
- 2.8 Proceso.
- 2.9 Procedimiento y registro de productos liberados o retenidos y materias primas y productos caducados.
- 2.10 Quejas y reclamos.
- 2.11 Equipos e Instrumentos.
- 2.12 Procedimientos Operativos de Limpieza, Sanitización y desinfección.
- 2.13 Personal.

3. CALIFICACIÓN DE PERSONAL

- 3.1 Capacitación del personal.

4. INSTALACIONES Y SERVICIOS

- 4.1 Instalaciones.
- 4.2 Vías de acceso.
 - 4.2.1 Exteriores.
- 4.3 Áreas de almacenamiento.
- 4.4 Áreas de fabricación.
 - 4.4.1 Generales.
 - 4.4.2 Área de productos estériles o asépticos
 - 4.4.3 Áreas de productos biológicos y biotecnológicos
 - 4.4.4 Bioterio.
- 4.5 Servicios de agua.
- 4.6 Sanitarios, vestidores, regaderas y áreas auxiliares.
- 4.7 Comedor.

5. LIMPIEZA, HIGIENE Y CONTROL DE FAUNA NOCIVA

- 5.1 Generalidades.
- 5.2 Higiene del personal.
- 5.3 Limpieza, sanitización y/o desinfección de instalaciones, equipos y materiales.
 - 5.3.1. Generales.
 - 5.3.2. Validación de la limpieza
 - 5.3.3. Sanitización y desinfección de áreas asépticas.
- 5.4 Limpieza, sanitización o desinfección de transportes.
- 5.5 Manejo de basura y desechos.
- 5.6 Control de fauna nociva.

6. VALIDACIÓN DE PROCESOS Y PROCEDIMIENTOS

7. FABRICACIÓN

- 7.1 Fabricación de productos no estériles.
- 7.2 Fabricación de productos estériles.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.3 Fabricación de inyectables por proceso aséptico.

7.4 Equipos.

7.5 Instrumentos y equipos de medición.

7.6. Materias primas y otros insumos.

7.7 Producción.

7.8 Control de Calidad.

7.9 Liberación de producto terminado.

7.10. Productos fuera de especificaciones.

7.11. Programa de evaluación de estabilidades

7.12 Maquilas, Fabricantes Alternos y Análisis de control de calidad por contrato a terceros

8. CUARENTENA

9. DISTRIBUCIÓN

10. QUEJAS Y PRODUCTO EN DEVOLUCIÓN

11. TRAZABILIDAD

12. RETIRO DE PRODUCTOS DEL MERCADO.

13. Anexo. Guía de verificación para el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura en productos químicos farmacéuticos y biológicos para animales.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

Glosario

Sin menoscabo de lo que establece la Ley Federal de Sanidad Animal, su reglamento y otras regulaciones complementarias, para efectos de este documento se entiende por:

Acabado sanitario: terminación que se 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: actividades planeadas y ejecutadas, con el fin de eliminar la causa de una desviación o no conformidad.

Acción preventiva: actividades planeadas y ejecutadas para evitar la recurrencia de una desviación o no conformidad u otra situación potencialmente indeseable.

Acondicionamiento: operaciones a las que tiene que someterse un producto a granel hasta llevarlo a su presentación como producto terminado. Se considera acondicionamiento primario al que se encuentra en contacto directo con el producto químico, farmacéutico o biológico y secundario al que incluye el producto en su empaque primario.

Almacenamiento: acción de guardar en un área específica tal como bodega o local, materias primas, materiales o productos terminados para su custodia temporal, suministro o venta.

Área: 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 superficies 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 cumple con las especificaciones técnicas.

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

Bioseguridad: conjunto de medidas y acciones orientadas a la protección del personal, comunidad y medio ambiente para el manejo de agentes que representan un riesgo a la salud.

Bioseguridad Nivel 1: Está caracterizado por un nivel básico de contención sin barreras especiales primarias y secundarias, en el que se manipulan agentes bien caracterizados que no representan un riesgo potencial para el personal y el ambiente.

Bioseguridad Nivel 2: Es aquél en el que se manipulan agentes que representan un peligro moderado para el personal y el ambiente, el acceso debe ser restringido cuando el



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

trabajo se esté llevando a cabo y debe llevarse a cabo en cabinas o campanas de bioseguridad u otros equipos de contención física.

Bioseguridad Nivel 3: Se aplica para el manejo de agentes patógenos letales que pueden causar enfermedades graves o potencialmente mortales. Todas las operaciones deben llevarse a cabo dentro de cabinas de bioseguridad u otro sistema cerrado. Las áreas deben tener características especiales de diseño que permitan el acceso controlado, la descontaminación previa de materiales y evitar la liberación de aerosoles al exterior.

Bioseguridad Nivel 4: Se utiliza cuando se manipulan agentes peligrosos y exóticos que presentan un riesgo elevado y potencialmente mortal, generalmente no existen vacunas o tratamientos disponibles; representan un riesgo grave al personal, comunidad y ambiente. Todas las operaciones deben ser llevadas a cabo en cabina o campanas de bioseguridad clase III, o en cabina o campanas de bioseguridad clase II en combinación con uso de traje presurizado por el personal; el edificio debe ser independiente o ser una zona aislada, el suministro de aire debe ser dedicado para cada área y el aire debe ser descontaminado previamente a su salida; todos los materiales utilizados deben ser descontaminados previo a su salida y el personal debe cambiarse de ropa y ducharse antes de salir.

Buenas prácticas de almacenamiento y distribución: Son parte del aseguramiento de calidad, garantizan que la calidad de los productos químicos, farmacéuticos o biológicos es mantenida a través de todas las etapas de la cadena de suministro desde el sitio de fabricación hasta la comercializadora.

Buenas prácticas de manufactura (BPM): Conjunto de procedimientos, actividades, condiciones y/o controles de tipo general con el objeto de garantizar la calidad y la inocuidad de los productos mediante la disminución de los riesgos de contaminación física, química o biológica; sin perjuicio de otras disposiciones legales aplicables en materia de Salud Pública y ambiental.

Buenas prácticas de laboratorio: Conjunto de reglas, procedimientos operacionales y prácticas establecidas para asegurar la calidad e integridad de las actividades realizadas en el laboratorio y de los datos analíticos obtenidos de ensayos o pruebas.

Calibración de equipos o instrumentos de pruebas: Demostración de que un aparato, instrumento particular o dispositivo produce resultados dentro de límites especificados, en comparación con los producidos por un patrón de referencia o estándar trazable sobre un intervalo de mediciones establecido.

Calidad: Cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso.

Calificación: Realización de las pruebas específicas basadas en conocimiento científico, para demostrar mediante evidencias documentadas que los equipos, instrumentos, sistemas críticos, instalaciones, personal o proveedores cumplen con los requisitos previamente establecidos y que funcionan u operan de acuerdo con las especificaciones del diseño establecidas o para el propósito proyectado. En caso de procesos debe ser concluida antes de validar los mismos.

Capacitación: Actividades encaminadas a generar o desarrollar habilidades en el personal.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

Clase ISO 1 a 9: clasificación ISO de salas limpias en función de la limpieza del aire. Clasificación presentada en la norma ISO 14644-1 e indica los límites máximos de concentración de partículas de diversos tamaños (en μm) por m^3 de aire.

Climatización HVAC: (HVAC por sus siglas en Inglés, Heating, Ventilation, Air Conditioning), condiciones ambientales adecuadas para la realización de las actividades dentro de un área específica y el confort de los operarios en relación con la temperatura, humedad relativa y calidad del aire.

Conformidad: Cumplimiento con las especificaciones de calidad, seguridad e inocuidad, descritos en la legislación y en los criterios o compendios de referencia.

Contaminación: Presencia de sustancias o agentes extraños de origen biológico, químico o físico, que se consideren indeseables para el producto, nocivos o no para la salud animal y eventualmente, por extensión, para la salud humana y/o el medio ambiente.

Contaminación cruzada: Introducción indeseable, física, química o biológica procedente de una etapa, un proceso o un producto diferente.

Contaminante: Impurezas indeseables de naturaleza química o microbiológica, o de materia extraña, presentes en un insumo, producto intermedio y/o producto terminado.

Control en proceso: Verificaciones realizadas durante la fabricación para el seguimiento, y de ser necesario, ajuste del proceso.

Criterios de aceptación: Especificaciones, estándares o intervalos predefinidos que deben cumplirse bajo condiciones de prueba preestablecidas.

Cuarentena: Estado de los insumos y productos que impiden su disposición para una etapa posterior y/o liberación y que puede evidenciarse a través de la separación física u otros medios.

Documentos maestros: Documentos autorizados que contienen la información para realizar y controlar las operaciones de los procesos y actividades relacionadas con la fabricación de un producto.

Desinfección: Acto o efecto de eliminar o reducir los microorganismos nocivos, por medio de agentes químicos o de métodos físicos aplicados a edificios, instalaciones, maquinaria y herramientas, de modo que se impida la contaminación del producto elaborado.

Especificaciones técnicas: Conjunto de características que le confieren a un producto la capacidad de satisfacer las necesidades para las que fueron creadas.

Elaboración (manufactura, fabricación): Operaciones involucradas en la fabricación de productos alimenticios para consumo animal, desde la recepción de materias primas e insumos hasta su liberación como producto terminado.

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



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

Establecimiento (empresa): Instalación sujeta a regulación zoonosanitaria en la cual, tras una serie de procesos, se almacenen, manipulan y transforman, materiales o insumos y materias primas con la finalidad de obtener un producto alimenticio terminado.

Etiqueta: Conjunto de dibujos, figuras, leyendas e indicaciones específicas, impresas o grabadas para la identificación del producto contenido en envases y embalajes.

Expediente de fabricación de lote: Al conjunto de documentos que demuestran que un lote de producto fue fabricado y controlado de acuerdo con el documento maestro.

Forma farmacéutica: Es el producto de la transformación de un fármaco mediante procedimientos farmacéuticos con características en su presentación que faciliten su administración.

Fauna nociva (plaga): Plantas, microorganismos, hongos y plagas, capaces de contaminar directa o indirectamente los productos destinados para la alimentación animal y causar daños a instalaciones, equipo o productos.

Fecha de caducidad: Fecha asignada a un producto que designa el término del periodo de consumo.

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Insumos: A todas aquellas materias primas, material de envase primario, material de acondicionamiento y productos que se reciben en una planta.

Instalación: A las áreas, los equipos y los servicios destinados para realizar una operación o proceso específico.

Instructivo de trabajo: Descripción detallada, secuencial y específica de una tarea.

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

Liberación de lote: Al documento que indica la disposición del producto a partir de una revisión sistemática para asegurar la calidad desde todos los aspectos, particularmente los de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Lote de fabricación: Cantidad específica de cualquier materia prima o producto que haya sido elaborado bajo condiciones equivalentes de operación y durante un periodo determinado.

Manejo de productos: Operaciones que se realizan con la materia prima, materiales o insumos y producto terminado, abarca las etapas de recepción, procesamiento, almacenamiento y distribución y transporte.

Manual de calidad: Al documento que describe el Sistema de Gestión de Calidad de acuerdo con la política, estándares y objetivos de la calidad establecidos en el mismo manual para la propia empresa.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

Manufactura: Operaciones involucradas en la elaboración o producción de un medicamento desde la recepción de insumos, liberación, almacenamiento y distribución como producto terminado.

Maquila: Acción que una empresa elaboradora (maquilador) realiza para otra empresa (maquilado), y que consiste en ejecutar una, varias o la totalidad de las operaciones del proceso de fabricación de un producto químico, farmacéutico, biológico o para uso en animales o consumo por éstos.

Material de empaque: Todos los recipientes destinados a contener un producto y que entra en contacto con el mismo, su función principal es la de conservar la integridad física, química y sanitaria del producto. Tales como latas, garrafas, cajas, sacos o material para envolver o cubrir, tales como papel laminado, película, plástico, encerado, telas, entre otros.

Material sanitario: Material que no contamina o cede microorganismos o sustancias tóxicas a los productos que entran en contacto con él y de fácil limpieza y desinfección.

Muestra: Porción extraída de un todo que conserva la composición de este a partir de la cual se pretende conocer su situación mediante la realización de estudios o análisis.

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

Número de lote: Cualquier código o combinación de letras, números o símbolos, que sirven para la identificación de un lote y amparado por todos los documentos (registros) referentes a su manufactura y control.

Orden de acondicionamiento: Documento al 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.

Orden de producción: Orden o fórmula maestra de producción, documento al cual se le asigna un número de lote y se utiliza para el surtido y registro de los insumos para la producción de un lote de productos químicos, farmacéuticos o biológicos.

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

Personal de Aseguramiento de Calidad: Profesionista titulado en el área de las ciencias médicas veterinarias, químicas, biológicas u otras áreas afines, que demuestra experiencia en desarrollar actividades en el área de aseguramiento de calidad con el objetivo de brindar confianza sobre un producto o servicio.

Personal de Control de Calidad: Profesionista titulado en el área de las ciencias médicas veterinarias, químicas, biológicas u otras áreas afines que demuestra experiencia en



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

desarrollar y aplicar técnicas analíticas de acuerdo con las especificaciones de los productos en el área de control de calidad.

Plaguicida: Sustancia o mezcla de sustancias químicas o biológicas utilizadas para prevenir, controlar o destruir fauna nociva.

Procedimiento: Documento que contiene las instrucciones necesarias para llevar a cabo de manera reproducible una operación.

Producto a granel: Producto en cualquier etapa del proceso de producción antes de su acondicionamiento primario.

Producto biológico: Aquel elaborado a partir de organismos vivos, sus componentes o productos de su metabolismo, así como de hemoderivados que se emplean en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento específico de enfermedades infecciosas de los animales.

Producto caducado: Aquel que ha perdido sus propiedades de uso a causa del tiempo.

Producto devuelto: producto distribuido que se regresa al establecimiento.

Producto intermedio: Material obtenido durante etapas de la producción antes de convertirse en un producto a granel.

Productos químicos farmacéuticos: Todo producto elaborado de origen natural o sintético, con efecto terapéutico, preventivo o de uso diagnóstico en animales.

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

Producto terminado: Al químico farmacéutico o biológico en su presentación final.

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

Protocolo de elaboración: Documento que contiene los pasos a seguir durante todas las etapas de producción y control de calidad de un producto.

Queja: Observación proveniente de un cliente, relacionada con la calidad del producto.

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.

Registro: Documento que presenta evidencia de las acciones realizadas para demostrar el cumplimiento de actividades o instrucciones.

Reporte: Documento de la realización de operaciones, proyectos o investigaciones específicas, que incluye resultados, conclusiones y recomendaciones.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

Reproceso: Someter a un lote, total o parcialmente, a una o más etapas definidas del proceso validado de fabricación debido a incumplimiento en las especificaciones.

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

Secretaría: Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural.

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

SENASICA: Servicio Nacional de Sanidad, Inocuidad y Calidad Agroalimentaria.

Sistema: Patrón regulado de actividades y técnicas de acción recíproca, que se unen para formar un todo organizado.

Sistema de Calidad: Método planificado y sistemático de medios y acciones, encaminadas a asegurar suficiente confianza en que los productos o servicios se ajusten a las especificaciones.

Sistemas críticos: Son aquellos que tiene impacto directo en los procesos y productos, generalmente incluyen agua, aire, temperatura, humedad, presión.

Sistema primeras entradas - primeras salidas (PEPS): Serie de operaciones que permiten garantizar la rotación de los productos de acuerdo con su fecha de recepción, su vida útil o vida de anaquel.

Trazabilidad: Serie de actividades técnicas y administrativas sistematizadas que permiten seguir la manufactura de un producto hasta su destino final, identificando en cada etapa su ubicación espacial y, en su caso, los factores de riesgo zoonosológico y de contaminación que pueden estar presentes en cada una de las actividades.

Validación: Evidencia documental generada a través de la recopilación y evaluación científicas de los datos obtenidos en la calificación y de las pruebas específicas, a lo largo del todo el ciclo de vida de un producto, cuya finalidad es demostrar la funcionalidad, consistencia y robustez de un proceso dado en cuanto a su capacidad para entregar un producto de calidad.

Validación de limpieza: Evidencia documentada de que un procedimiento de limpieza reduce a un nivel preestablecido o límite, los residuos del agente de limpieza y producto procesado.

Verificación de equipos o instrumentos de pruebas: Comparación de las medidas proporcionadas por el instrumento o equipo, con las de uno calibrado y de calidad metrológica igual o superior al equipo a verificar, con el fin de confirmar que el equipo o instrumento mide con un error menor al especificado por el fabricante o menor del requerido para la realización de un determinado trabajo ”



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

1. SISTEMA DE CALIDAD (SC)

1.1. La definición y cumplimiento del SC en el establecimiento es responsabilidad de la alta dirección o administración superior del establecimiento, determinando y proporcionando los recursos apropiados, humanos, financieros, instalaciones y equipos adecuados, entre los principales elementos, para mejorar continuamente la efectividad y requiere de la participación y compromiso del personal de diferentes áreas y a todos los niveles, así como de sus proveedores.

1.2. La manufactura o fabricación de productos se debe llevar a cabo siguiendo un SC, soportado por una política de calidad y por un sistema de documentación diseñado, planificado, implantado, mantenido, supervisado y sometido a mejora continua, que permita que los productos puedan ser comercializados o suministrados una vez que hayan sido liberados, con los atributos de calidad e inocuidad apropiados.

1.3. Las responsabilidades del personal se deben documentar en el SC, especificándolas claramente, para todos los puestos y en todos los niveles del establecimiento.

1.4. Se deben tomar medidas necesarias y oportunas para que la fabricación, suministro, utilización de materias primas, materiales de acondicionamiento, y la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos, y que se verifique y documente que cada entrega proviene de la cadena de suministro aprobada.

1.5. Deben existir procedimientos técnicos de calidad para asegurar la gestión y buenas prácticas de las actividades subcontratadas o por maquila.

1.6. Deben existir medidas implantadas para la evaluación prospectiva de cambios planeados, así como su aprobación previa a la implementación, considerando la notificación y aprobación por las autoridades regulatorias, en su caso.

1.7. Se debe establecer y mantener un estado de control de la ejecución del proceso y la calidad de los productos mediante medidas de monitoreo y los resultados de dichas medidas se deben tener en cuenta para la liberación de cada lote, para la detección e investigación de las desviaciones, y para llevar a cabo acciones correctivas y preventivas que permitan eliminar la recurrencia.

1.8. Deben establecerse procedimientos para la detección e investigación de desviaciones, sospechas de defectos de productos u otro tipo de problemas, debiendo aplicarse un análisis de la causa raíz. En este análisis se debe determinar con base en los principios de gestión de riesgos. En los casos en los que la(s) causa(s) raíz no pueda determinarse, debe considerarse la(s) causa(s) más probable(s), y abordar éstas, debiendo, en todos los casos, identificarse y adoptarse acciones correctivas y/o preventivas adecuadas en respuesta a las averiguaciones realizadas. La efectividad de estas acciones debe monitorearse y evaluarse, en línea con los principios de gestión de riesgos de la calidad.

1.9. Ningún producto debe distribuirse, comercializarse o suministrarse sin que previamente una persona calificada haya aprobado que cada lote de fabricación se ha producido y controlado según los requisitos establecidos para su liberación y cualquier regulación oficial y propia del establecimiento, relativa a la producción, control y liberación de productos químicos farmacéuticos y biológicos para uso o consumo por animales.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

1.10. Se deben adoptar medidas que garanticen que los productos se almacenan, distribuyen y comercializan de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante el periodo de vigencia.

1.11. Deben existir procedimientos de auto inspecciones y/o de auditorías de calidad para evaluar regularmente la eficacia y la aplicación del SC.

1.12. El SC debe englobar los conceptos básicos de buenas prácticas de manufactura, control y aseguramiento de calidad, los cuáles deben estar interrelacionados: bajo este esquema, el SC implementado en una planta elaboradora, debe garantizar la calidad y la inocuidad de sus productos.

1.13. Toda empresa debe disponer de áreas para el control de calidad, independientes del área de producción; los responsables de control de calidad deben reportar directamente a la administración superior del establecimiento y trabajar en estrecha coordinación.

1.14. El control de calidad se debe caracterizar por la realización de procesos regulatorios a través de los cuales se pueda medir la calidad real, compararla con las regulaciones oficiales y procedimientos internos o especificaciones, mediante acciones de inspecciones y análisis o ensayos, para comprobar si una determinada materia prima, un producto semielaborado o un producto terminado, cumple con las especificaciones previamente establecidas.

1.15. El aseguramiento de calidad debe reflejar un sistema organizado de procedimientos bien definidos y entrelazados armónicamente; incluir todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas que proporcionen confianza en que los lotes producidos cumplen determinados requisitos oficiales e internos de calidad, y que los factores que afectan la calidad de los productos, se evalúan y se controlan al realizar periódicamente revisiones y auditorías internas de calidad.

2. Documentación

2.1. Soporte Documental.

2.1.1. Cada establecimiento debe diseñar, implementar y mantener un sistema de documentación apropiado a su estructura organizacional y al tipo de productos que elaboren. El sistema documental puede ser impreso o en medios electrónicos.

2.1.2. Las Buenas Prácticas de Manufactura deben ser organizadas bajo el esquema de un SC, basado en documentación escrita claramente que evite errores propios de la comunicación oral y permite seguir la trazabilidad de los lotes.

2.1.3. La administración u organización de las actividades, así como la evidencia de su realización, deben quedar plasmados en un soporte documental, el cual debe permitir, realizar los procesos de manera estandarizada y mantener la rastreabilidad de todos los datos inherentes a la fabricación de cada lote producido.

2.1.4. El soporte documental debe ser planeado, organizado y controlado por un responsable del SC de la empresa e incluir tanto los documentos del SC como los



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

inherentes a los procesos de operación. Toda la documentación debe estar libre de errores y disponible para el personal de acuerdo con su ámbito de competencia.

2.2 Elementos de la documentación.

2.2.1. La documentación del SC debe ser presentada con un formato uniforme.

2.2.2. La documentación debe estar escrita en idioma español. Cuando los documentos estén en dos idiomas o más, siempre deben incluir la versión en español; deben redactarse de manera clara, utilizando un lenguaje sencillo que permita fácil comprensión, indicando el tipo y objetivo del documento.

2.2.3. Los documentos deben ostentar visiblemente los nombres, firmas y cargos de las personas que intervinieron en su elaboración, revisión y autorización. En caso de que los establecimientos utilicen documentación únicamente electrónica deberán de contar con el soporte documental que establezca los controles desde su revisión hasta su autorización.

2.2.4. Se debe contar con un sistema definido de control de cambios para gestionar y registrar cualquier modificación o cancelación de un documento o proceso.

2.2.5. Los documentos 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, o si no ha tenido cambios debe ratificarse, en ese caso debe establecerse una nueva vigencia.

2.2.6. Los registros pueden ser en forma escrita o por medios electrónicos y deben ser llenados en el momento que se ejecuta la acción, ya que son la evidencia de que la actividad fue realizada acorde a los lineamientos establecidos.

2.2.7. En el caso de que los registros sean llenados a mano, se debe utilizar tinta indeleble y no lápiz para evitar que se pierda la información por borrado.

2.2.8. Cualquier corrección realizada en un dato escrito de un documento debe firmarse y tacharse de tal forma que la corrección no impida la lectura del dato inicial. Cuando sea necesario, habrá que indicar la causa de la corrección

2.2.9. En el caso de mantener los registros en medio electrónico, es decir, cuando se utilicen computadoras o equipos automatizados para capturar, procesar, registrar, informar, almacenar o recuperar los datos, debe asegurarse documentalmente la integridad y la confidencialidad de la entrada (acceso), registro, almacenamiento, transmisión y procesamiento de estos.

2.2.10. Para acceder o modificar los datos contenidos en medios electrónicos, debe autorizarse al personal por escrito, debiendo existir registro de las modificaciones o eliminaciones. El acceso debe ser restringido por códigos u otros medios y el resultado del acceso y modificación de la información deberá ser corroborado en forma independiente.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

2.2.11. La documentación mantenida electrónicamente debe estar protegida por copias en medios magnéticos, microfilmes, impresión en papel u otros elementos confiables. Es importante que durante el periodo de archivo los datos estén disponibles.

2.3. Elementos del soporte documental.

Los establecimientos deben contar como mínimo con los siguientes documentos:

2.3.1. Manual de Gestión de Calidad: debe ser un documento maestro en el cual la organización especifique la política de calidad y los objetivos que apuntan al cumplimiento de dicha política, así como también, detalle el SC y describa las interrelaciones y las responsabilidades del personal autorizado para efectuar, gestionar o verificar el trabajo relacionado con la calidad de los productos incluidos en el Sistema.

2.3.2. Procedimientos de operación: deben describir de forma clara los pasos para iniciar, desarrollar y concluir una serie de actividades secuencialmente establecidas en cada uno de los procesos, que deben dar como resultado final un producto. Estos documentos incluyen la asignación de responsabilidades y la descripción de las actividades que se realizan en forma correcta, con una secuencia lógica y que su aplicación sea sistemática, es decir, que toda persona, que lo aplique en el desempeño de sus actividades, lo haga siempre de la misma manera.

2.3.3. Instructivos: deben describir cómo se realiza cada tarea, de manera simple y secuencial; se circunscribirán a indicar o clarificar la forma de operar, utilizar o realizar alguna operación u actividad.

2.3.4. Registros: deben ser hojas de vaciado de datos, donde se registrará la información inherente al desarrollo de cada operación o actividad; los registros deben evidenciar la realización de cada una de las actividades y la aplicación práctica de los correspondientes lineamientos de un procedimiento o instructivo de operación.

2.3.5. Expedientes de autorización o registro oficial: la documentación de soporte que dio origen al permiso de la Secretaría a través del SENASICA, en la modalidad de registro o autorización, así como las actualizaciones autorización, así como las actualizaciones o modificaciones correspondientes.

2.4. Difusión y control del soporte documental.

2.4.1. Se deben establecer acciones para difundir los procedimientos entre las áreas involucradas y a todos los niveles, tanto en áreas administrativas como operativas, conservando evidencias.

2.4.2. El responsable de SC mantendrá el control del soporte documental que implica su distribución, actualización, cambios de documentación, resguardo, integridad o eliminación de forma ordenada y debidamente registrada.

2.4.3. Se debe establecer un listado maestro de documentos fácilmente disponible, que identifique el estado de estos.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

2.4.4. Se debe evitar la utilización de documentos invalidados u obsoletos. Éstos se deben retirar de todos los puntos de uso. El original del documento obsoleto se debe mantener en un archivo histórico identificado.

2.4.5. En general la documentación relativa a las BPM debe conservarse por lo menos 5 años.

2.4.6. Para los expedientes de producción, de cada lote fabricado la documentación se conservará por 5 años o un año posterior a su caducidad, utilizando el periodo que sea más largo.

2.4.7. Los expedientes con la información del registro o autorización oficial de los productos deben conservarse mientras la autorización o registro sigue vigente. Puede considerarse aceptable la eliminación de cierta documentación cuando los datos se hayan reemplazado por un nuevo paquete completo de datos, por ejemplo, datos primarios para respaldar un informe de estabilidad o validación de algún proceso. Se debe documentar una justificación para ello y tener en cuenta los requisitos de conservación de la documentación de lote; por ejemplo, en el caso de datos de procesos de validación, los datos primarios acompañantes deben conservarse por un periodo al menos tan extenso como el de los registros de todos los lotes cuya liberación se apoya en ese ejercicio de validación.

2.4.8. Cualquier periodo de resguardo distinto al tiempo mencionado debe fundamentarse con base en las disposiciones oficiales aplicables.

2.4.9. Se debe contar con ediciones actualizadas de los documentos, en todos los sitios donde se efectúen operaciones esenciales para el desempeño del proceso.

2.5. Documentación de los procesos de operación.

Los elementos mínimos de soporte documental de los procesos en las áreas de producción se indican a continuación, su contenido debe ser tomado como una base y no en forma limitativa, es decir, cada empresa de acuerdo con sus procesos y operaciones elaborará todos los procedimientos.

2.5.1. Deben existir por escrito una orden e instrucciones maestras de fabricación por cada producto y tamaño de lote a fabricar, estos documentos maestros servirán para generar los documentos de trabajo.

2.5.2. Debe existir un expediente de fabricación por cada lote de producto y debe contener la orden de producción y los protocolos de fabricación y de acondicionamiento, con el registro de las actividades.

2.5.2.1. El expediente de fabricación debe contener al menos lo siguiente:

a) Orden de producción.

b) Número de lote del producto.

c) Números de lotes y cantidades surtidas de todas las materias primas y los materiales incluidos en la fórmula.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

- d) Fechas y horas de inicio y término de las etapas más importantes de la producción.
- e) Identificación mediante nombre, inicial o clave interna, de quién ejecutó la operación, esta información debe ser trazable a un registro de operadores y supervisores de las áreas de producción.
- f) Registros de la supervisión.
- g) Requisitos cualitativos y cuantitativos con los límites de aceptación y el registro que lo realizaron identificable por su nombre, iniciales o una clave.
- h) Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de producción.
- i) Cualquier desviación a las instrucciones de producción debe ser registrada, investigada y evaluada. La investigación debe ser concluida para la liberación del lote.
- j) Las condiciones de almacenamiento y cualquier precaución especial de manipulación cuando corresponda.
- k) Cada expediente de producción debe estar firmado de conformidad por una persona calificada que asegure que el producto fue producido cumpliendo las BPM.
- 2.5.3. Debe existir una orden para el acondicionamiento para cada producto y por un tamaño de lote estimado, estos documentos maestros servirán para generar los documentos de trabajo.
- 2.5.4. Debe existir un expediente de acondicionamiento por cada lote de producto y debe contener las instrucciones y el registro de las actividades realizadas para el acondicionamiento.
- 2.5.5. El expediente de acondicionamiento se deberá integrar al expediente de fabricación del lote y debe contener al menos lo siguiente:
- a) Orden e instrucciones de acondicionamiento.
- b) Número de lote del producto.
- c) Número de lote y cantidad del producto a granel.
- d) Números de lote y cantidades de los materiales de envase y empaque.
- e) La conciliación de materiales de envase y empaque para determinar la cantidad utilizada, la enviada a destrucción y los materiales devueltos.
- f) Fecha y hora de inicio y término de las etapas del acondicionamiento.
- g) Identificación de quién ejecutó la operación con la inicial del nombre y primer apellido, esta información debe ser trazable a un registro de operadores y supervisores de las áreas de acondicionamiento.
- h) Registros de la supervisión.
- i) Registro de los controles en proceso con los resultados obtenidos y las personas que lo realizaron identificable por su nombre, iniciales o una clave.
- j) Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de acondicionamiento.
- k) Cualquier desviación a las instrucciones de acondicionamiento debe ser registrada, investigada y evaluada. La investigación debe ser concluida para la liberación del lote.
- l) Las condiciones de almacenamiento y cualquier precaución especial de manipulación cuando corresponda.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

m) La vida útil.

n) Cada expediente de acondicionamiento debe estar firmado de conformidad por la persona calificada y asignada por la empresa para asegurar que el producto fue acondicionado cumpliendo las buenas prácticas de manufactura.

2.6. Materias primas y material de envasado.

2.6.1. Las materias primas y el material de envasado deben tener especificaciones que indiquen los criterios para su aceptación o rechazo al momento de su recepción. Debe haber instrucciones de embalaje formalmente autorizadas para cada producto por tamaño y tipo de envase.

2.6.2. Las materias primas para la fabricación de productos químicos, farmacéuticos y biológicos deben ser sustancias que hayan sido elaboradas bajo las normas de las buenas prácticas de fabricación para garantizar su pureza, identidad y seguridad.

2.6.3. Toda materia prima que sea recibida para la fabricación de productos químicos, farmacéuticos y biológicos debe contar con hojas de seguridad y certificados de control de calidad.

2.7. Buenas prácticas de almacenamiento y distribución.

2.7.1. Recepción.

2.7.1.1. Debe haber procedimientos escritos para realizar la recepción, identificación, almacenamiento, control y manejo de todos los insumos que se utilizan en la fabricación de los productos.

2.7.1.2. A la recepción de insumos se debe revisar que cada contenedor o grupo de contenedores, estén íntegros e identificados con al menos: nombre, cantidad y número de lote.

2.7.1.3. Los insumos deben ser identificados para su almacenamiento indicando al menos la siguiente información:

- a) El nombre y la denominación internacional, cuando aplique.
- b) El número de lote interno.
- c) Cantidad y número de contenedores.
- d) El estatus.
- e) La fecha de caducidad o de reanálisis

2.7.1.4. Cuando en un embarque se reciban diferentes lotes, cada lote debe ser considerado por separado para muestreo, análisis y liberación.

2.7.2. Número de lote.

2.7.2.1. El número de lote debe ser utilizado para registrar el uso de cada insumo.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

2.7.2.2. Cada lote debe ser identificado con su estatus: cuarentena, aprobado o rechazado.

2.7.3. Distribución.

2.7.3.1. Deben existir procedimientos de embalaje por tipo de producto, para su adecuada conservación durante el transporte, en particular para los productos termolábiles y frágiles se deben especificar las condiciones ambientales y de manejo, dependiendo de la naturaleza de los productos.

2.7.3.2. También deben tenerse procedimientos de operación para el control y manejo de los transportes y distribución de los productos terminados.

2.7.3.3. Es necesario contar con procedimientos que garanticen el control de la trazabilidad de los productos.

2.8. Proceso.

2.8.1. Los fabricantes deben contar con un sistema de documentación compuesto por: especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones de elaboración y acondicionamiento y todos aquellos procedimientos y protocolos relativos a las diferentes operaciones de manufactura que se realizan para la elaboración de productos químicos farmacéuticos o productos biológicos veterinarios.

2.9. Procedimiento y registro de productos liberados o retenidos y materias primas y productos caducados.

2.9.1. Se deben tener procedimientos y especificaciones de aceptación o rechazo del producto terminado.

2.9.2. En cuanto al control de calidad, debe existir un documento para el registro los resultados de los análisis y los criterios de aceptación o rechazo para cada lote de producción.

2.9.3. Se deben tener registros para la adecuada rastreabilidad de los lotes de producción.

2.9.4. Deben existir procedimientos y registros que eviten el uso de insumos, materiales o materias primas que hayan caducado, así como criterios documentados para su control, almacenamiento, retiro y disposición final.

2.9.5. Queda prohibida la distribución, comercialización o suministro de productos químicos farmacéuticos o productos biológicos veterinarios caducados, debiendo contar con procedimientos para su resguardo, control, recolección o retiro y disposición final.

2.9.6. Los establecimientos deben contar con políticas que garanticen el monitoreo, control, recolección o retiro y disposición final de productos caducados, que incluyan todos los puntos de la cadena, desde el almacenamiento, distribución hasta la comercialización y suministro, estableciendo los rangos de responsabilidad en cada tramo y haciendo corresponsables a sus socios comerciales, maquiladores, distribuidores y comercializadores.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

2.10. Quejas o reclamos.

2.10.1 Es necesario tener procedimientos impresos o electrónicos, para la atención de quejas o reclamos que debe incluir la designación de responsables, la obligatoriedad de atención, criterios de confirmación de quejas o desestimación, procedimientos de investigación y evaluación prospectiva y retrospectiva, mecanismos de identificación y aplicación de acciones correctivas y acciones preventivas, forma y tiempo de respuesta al cliente.

2.10.2 Los registros de reclamos o quejas deben revisarse periódicamente para detectar cualquier problema específico o recurrente que requiera atención y posiblemente el retiro de los productos comercializados.

2.10.3. En los casos que como parte de las acciones proceda el retiro de productos, deberá notificar a la Secretaría a través del SENASICA.

2.11. Equipos e instrumentos.

2.11.1. Debe existir un inventario de equipos e instrumentos de pruebas que incluya la fecha de adquisición, puesta en operación, número de inventario.

2.11.2. El establecimiento debe contar con un croquis de ubicación de los equipos e instrumentos de prueba, de forma tal que reduzca al mínimo errores, confusión, contaminación de cualquier operación de producción o control.

2.11.3 El equipo de lavado y limpieza debe elegirse, ubicarse y usarse de tal forma que no sea fuente de contaminación.

2.11.4 El equipo debe instalarse de tal forma que se evite cualquier riesgo de error o contaminación.

2.11.5. Deben existir procedimientos y registros para el manejo u operación, uso, mantenimiento y calibración, calificación o verificación, según corresponda, de los equipos e instrumentos necesarios para el proceso de manufactura, evitando que se ponga en riesgo la calidad de los productos.

2.11.6. Deben existir criterios documentados para clasificar de manera individual, si los equipos deben ser calibrados, verificación o calificación, de acuerdo con las normas y lineamientos técnicos nacionales e internacionales en la materia.

2.11.7. Los equipos e instrumentos de pruebas que estén fuera de operación o en mantenimiento, calibración o verificación, deberán rotularse.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

2.12. Procedimientos Operativos De Limpieza, Sanitización Y Desinfección.

2.12.1. Se debe contar con un Programa Maestro de Limpieza y/o sanitización y/o desinfección que incluya como mínimo:

- a) Instalaciones en sus diversas áreas
- b) Equipos y maquinaria
- c) Transportes
- d) El área de colección de desechos sólidos (basura)

2.12.2. Se debe tener un procedimiento para el manejo y control de los materiales utilizados para la limpieza y/o sanitización y/o desinfección.

2.12.3. Todas las instalaciones y edificios deben ser sujetos a instrucciones escritas para su limpieza, de acuerdo con la naturaleza de sus actividades y cuando aplique su sanitización.

2.13. Personal.

El personal debe ser suficiente y con formación académica y habilidades o experiencia específica la cual debe demostrarse.

2.13.1. Se debe tener un procedimiento que considere:

2.13.2. Criterios de selección de personal de nuevo ingreso.

2.13.3. Criterios de capacitación de personal de nuevo ingreso.

2.13.4. Programa de capacitación periódica del personal en general.

2.13.5. Evaluación y seguimiento de la capacitación realizada.

3. CALIFICACIÓN DEL PERSONAL

3.1. Capacitación del personal.

3.1.1. Toda persona de nuevo ingreso debe recibir inducción general de las actividades del establecimiento y capacitación inductiva, en concordancia con el cargo, funciones y responsabilidades.

3.1.2. Se debe contar con programas de capacitación continua, los cuales deberán establecerse de forma anual o conforme a sus procedimientos internos, para el personal operativo en todas las áreas de la planta de producción, relacionadas con la responsabilidad de la actividad que desempeñe; las capacitaciones deben ser registradas, evaluadas y tener seguimiento y criterios de evaluación en cuanto a la eficacia de su realización.

3.1.3. El área encargada de la administración de la capacitación debe mantener archivos del personal evidenciando su capacitación, estableciendo temporalidad de permanencia conforme a sus procedimientos internos.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

3.1.4. La capacitación a todo el personal debe incluir como mínimo los siguientes tópicos:

3.1.4.1. Higiene personal.

3.1.4.2. Reglas de seguridad e higiene y limpieza.

3.1.4.3. Requisitos de conducta (comportamiento) de acuerdo con los principios, actividades, procesos que desempeñen y valores de la empresa.

3.1.4.4. Capacitación en el desempeño de la(s) actividad(es) bajo su responsabilidad.

3.1.4.5. Procedimientos del SC relacionados con su actividad.

3.1.3.6. Buenas Prácticas de Manufactura. Para el caso del personal administrativo debe recibir inducción general en Buenas Prácticas de Fabricación indistintamente.

3.1.4.7. Buenas Prácticas de Almacenamiento.

4. INSTALACIONES Y SERVICIOS

4.1. Instalaciones.

4.1.1. Los establecimientos deben ser de construcciones sólidas y de materiales que permitan su limpieza y/o sanitización y/o desinfección; mantenerse libres de polvo, insectos, plagas y facilitar su mantenimiento. Así mismo, deben contar con paredes, techos, entradas con barreras físicas y área perimetral que evite la acumulación de polvo y suciedad y la entrada de fauna nociva y de contaminantes.

4.1.2. Las áreas deben estar bien delimitadas para cada proceso: almacenamiento; materias primas, material de envase y embalaje, producto terminado; pesaje, procesos de fabricación para las diversas formas farmacéuticas o productos biológicos, acondicionamiento, entre otros y esa distribución debe estar diseñada de tal forma que se eviten contaminaciones cruzadas en materiales y productos.

4.1.3. El diseño y ubicación de las áreas de producción, debe permitir que el flujo de personal, insumos, producto en proceso, producto terminado y desechos se efectúe en orden lógico y secuencial de acuerdo con el proceso de fabricación; evitando flujos cruzados, minimizando el riesgo de contaminación al producto y considerando los niveles de limpieza y/o sanitización y/o desinfección adecuados.

4.1.4. Debe disponerse de espacios para la distribución de los equipos, las maniobras de flujo de materiales y personal, el libre acceso a la operación, la limpieza, desinfección, mantenimiento, control de fauna nociva y la inspección, procedimientos que deben estar debidamente documentados.

4.1.5. El ingreso de personal a las instalaciones o áreas debe controlarse de acuerdo con la naturaleza de las actividades que en ellas se realicen.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.1.6. Las superficies interiores generales (paredes, pisos, techos) deben contar con acabados sanitarios, no presentar grietas y deben evitar la acumulación de polvo y suciedad, limpiarse y/o sanitizarse y/o desinfección con facilidad.

4.1.7. Las superficies interiores deben ser de colores claros con la finalidad de facilitar la inspección de su limpieza.

4.1.8. Todos los conductos en el piso deben ser abiertos, de poca profundidad y fáciles de limpiar, y estar conectados a los drenajes fuera del área de tal modo que se impida el ingreso de contaminantes microbianos.

4.1.9. Se deben evitar las tuberías de desagüe, a menos que sean esenciales, y no se deben instalar en las áreas de producción catalogadas como asépticas.

4.1.10. Las tuberías, los ductos y otros servicios deben instalarse de modo que no creen huecos, aberturas no selladas y superficies que son difíciles de limpiar. Se deben utilizar tuberías y accesorios sanitarios, y evitar las conexiones de rosca de las tuberías.

4.1.10.1. Las tuberías deben ser identificadas por colores de acuerdo con el fluido que transporten; deben existir señalizaciones en diversas áreas de la planta, alusivas al código de colores. Como referencia consultar la norma correspondiente a: Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tubería, emitida por la Secretaría del Trabajo y Previsión Social (STPS): NOM-026-STPS, en su versión vigente o su correspondiente.

4.1.10.2. Las tuberías deben identificar la dirección del flujo, naturaleza y riesgo. Las tuberías que están expuestas sobre tanques y áreas de proceso deben estar debidamente soportadas y no representar un riesgo para la inocuidad de los productos.

4.1.11. Los techos falsos deben ser sellados para evitar la contaminación proveniente de espacio vacío que queda arriba de ellos.

4.1.12. El establecimiento debe contar con iluminación natural o artificial de acuerdo con las necesidades del proceso. Como referencia la norma correspondiente a las condiciones de iluminación en los centros de trabajo emitida por la Secretaría del Trabajo y Previsión Social (STPS): NOM-025-STPS en su versión vigente o su correspondiente.

4.1.13. La iluminación, la temperatura, la humedad y la ventilación deben ser apropiadas y de tal manera que no afecten negativamente, directa o indirectamente, a los productos durante su fabricación y almacenamiento, ni al correcto funcionamiento del equipo.

4.1.14. Preferentemente la iluminación debe ser artificial. En caso de haber ventanas, deben ser selladas, y no poderse abrir.

4.1.15. En las áreas asépticas la iluminación debe ser artificial y ser de tipo sanitario.

4.1.16. Las fuentes de luz artificial suspendidas o empotradas sobre cualquiera de las áreas de producción deben ser de material que impida su astillamiento y estar protegidas para evitar la contaminación de materias primas, producto o equipo en caso de ruptura.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.1.17. El cableado y los elementos de las instalaciones eléctricas del techo deben estar colocados de modo que se evite la acumulación de polvo o proliferación de insectos.

4.1.18. Las puertas de acceso de superficies lisas, de fácil limpieza, sin grietas o roturas y estar bien ajustadas a su marco; en el área de producción es deseable que cierren automáticamente, con un mecanismo que corte el paso del aire.

4.1.19. En el interior de la planta, tanto las puertas como sus marcos, deben ser de material anticorrosivo o mantenerse libres de corrosión, resistente a golpes y de fácil limpieza.

4.1.20. La iluminación, la calefacción, la ventilación y cuando sea necesario, el acondicionamiento de aire debe diseñarse de tal manera que se mantenga una temperatura y humedad relativa satisfactorias, reducir al mínimo la contaminación y tener en cuenta la comodidad del personal que trabaja con vestimenta protectora.

4.1.21. Las áreas de fabricación deben estar en buenas condiciones de mantenimiento y ser examinadas periódicamente para efectuar reparaciones cuándo y dónde sea necesario. Se tendrá especial cuidado en asegurar que las operaciones de reparación o mantenimiento no se realicen durante la fabricación y que la limpieza, la sanitización y desinfección, sean validadas antes de iniciar o reiniciar una producción.

4.2. Vías de acceso.

4.2.1. Exteriores.

4.2.1.1. Deben tener dimensiones que permitan la adecuada circulación de los vehículos y las personas; estar pavimentadas y mantenerse limpias. Deben quedar proyectadas de manera que eviten la generación de polvo y contar con un declive para el escurrimiento del agua hacia coladeras o rejilla para facilitar el drenado, evitando encharcamientos e inundaciones en las instalaciones.

4.2.2. Acceso al interior de las áreas de producción.

4.2.2.1. El acceso debe ser restringido al personal autorizado.

4.2.2.2. La indumentaria necesaria para el acceso a las áreas de producción es:

- a) Uso de uniforme de colores claros, preferentemente blanco.
- b) Uso de cofia y cubre boca.
- c) Uso de zapatos con suela de goma (antiderrapante) y zapatones.

4.2.2.3. La indumentaria utilizada en áreas asépticas debe ser de materiales que minimicen la contaminación por partículas y tenga características de confort.

4.2.2.4. Se debe contar con un diagrama de flujos y movimientos en donde se cuide la circulación del personal y de los visitantes.

4.2.2.5. Para los visitantes, el acceso a las áreas de producción es restringido y se limitará a inspectores, auditores de calidad o verificadores u otro que previamente haya sido autorizado por el responsable.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.3. Áreas de almacenamiento.

4.3.1. La infraestructura y el espacio físico de los almacenes deben responder a las necesidades de acuerdo con el volumen de productos manejados. Se deben tener suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de diversas categorías de insumos, materiales, materias primas y productos en diversas fases y estatus, separando materias primas, productos a granel y productos terminados, para cuarentena, rechazados, material de riesgo, elementos refrigerados, entre los principales.

4.3.2. Los productos controlados (grupo I) y sus principios activos farmacéuticos deben resguardarse bajo estrictas medidas de seguridad en sitios con acceso restringido.

4.3.3. Debe existir un área separada y segura para el almacenamiento de materiales de acondicionamiento. Los materiales impresos para el acondicionamiento deben almacenarse en un área con acceso controlado y restringido, tales como etiquetas, instructivos o insertos, envases impresos.

4.3.4. Se deben tener áreas para el almacenamiento de los accesorios de los equipos de fabricación.

4.3.5. Se deben tener áreas o gabinetes específicos para guardar herramientas, sustancias o materiales requeridos para el mantenimiento de los equipos de fabricación, los cuales deben cumplir con las mismas condiciones sanitarias de acuerdo con el área en el que se encuentran.

4.3.6. El área de almacenamiento debe estar ubicada en un lugar donde se eviten riesgos de contaminación de insumos, materiales o de productos.

4.3.7. Los pisos, paredes y techos no deben afectar la calidad de los insumos y productos que se almacenen y deben permitir su fácil limpieza.

4.3.8 El espacio en el interior del almacén debe facilitar el movimiento del personal y de los productos. Si se utilizan divisiones, situar las paredes y las puertas de tal manera que faciliten el flujo. Se debe procurar que las operaciones se desarrollen de manera unidireccional.

4.3.9. Dependiendo de las características propias de las materias primas, deben almacenarse en un entorno de temperatura y humedad controladas, así como estar alejadas de la luz solar directa, conforme a las especificaciones de almacenamiento descritas en su ficha técnica, de tal forma que permitan mantener las características físicas, químicas, microbiológicas, farmacológicas, entre las principales.

4.3.10. La iluminación debe garantizar condiciones sanas y confortables de trabajo

4.3.11. En materia de ventilación, se debe asegurar los cambios de aire necesarios o permitir la circulación de aire.

4.3.12. La humedad relativa en general debe mantenerse entre 60% y 70% a fin de mantener las condiciones adecuadas para el almacenamiento de los productos y materias primas, a



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

menos que las existan indicaciones formales y justificadas que impliquen otras condiciones.

4.3.13. Se consideran condiciones normales de almacenamiento, locales secos, bien ventilados y a temperaturas entre 2 °C y 25 °C, pudiendo variar, dependiendo de las condiciones climáticas, hasta 30 °C, a menos que las existan indicaciones formales y justificadas que impliquen otras condiciones.

4.3.14. Las materias primas en cuarentena, debidamente identificadas, almacenar en áreas físicas separadas de las materias primas a utilizar, hasta obtener la aprobación de control de calidad. Cuando el estado de cuarentena esté garantizado por el almacenamiento en áreas separadas, estas áreas deben estar claramente marcadas y su acceso restringido a personal autorizado. Cualquier sistema que reemplace a la cuarentena física debería demostrar seguridad equivalente.

4.3.15. Se deben tener áreas delimitadas y exclusivas para el almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados o devueltos, para cada uno de esos fines, evitando confusiones.

4.3.16. Los materiales o productos altamente reactivos deben almacenarse en áreas específicas y seguras.

4.3.17. Los materiales para etiquetado, empaques y embalaje pre impresos, son críticos para la conformidad de los productos químico farmacéuticos y biológicos, por lo que se debe garantizar su almacenamiento bajo estrictas medidas de seguridad.

4.3.18. Cuando se almacenen productos materias primas o materiales biológicos o biotecnológicos, que por su naturaleza requieran condiciones de almacenamiento mediante temperatura y/o humedad controlada(s), se deben contar con cámaras refrigerantes o equipos adecuados, estableciendo procedimientos de bioseguridad y biocontención en los niveles correspondientes, para el adecuado manejo y evitar accidentes. La empresa debe tener procedimientos o instructivos de manejo y resguardo, que incluyan formatos o sistemas de registro para monitoreo y control de este tipo de condiciones. Estas áreas deben estar equipadas con sistemas para el suministro alterno de energía.

4.3.19. Las sustancias tóxicas, inflamables, explosivas y corrosivas deben almacenarse de acuerdo con el tipo de sustancias, mantenerse con adecuada ventilación y contar equipo de seguridad a disponibilidad inmediata. Para la identificación y ubicación de estas sustancias es necesario seguir los lineamientos de la NOM-018-STPS en su versión vigente: Sistema armonizado para la identificación y comunicación de peligros y riesgos por sustancias químicas peligrosas en los centros de trabajo.

4.4 Áreas de fabricación.

4.4.1. Generales

4.4.1.1. El tamaño y el número de áreas destinadas a la fabricación de productos químicos, farmacéuticos y biológicos, debe estar acorde a la capacidad de fabricación, los equipos, la diversidad de productos y el tipo de actividades que se realicen en cada una de ellas.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.4.1.2. Las áreas y equipos deben ser localizados, diseñados, construidos, instalados y mantenidos en condiciones que permitan su correcta operación, limpieza y mantenimiento.

4.4.1.3. Las áreas de producción deben tener acabados sanitarios sin grietas ni fisuras, no utilizar materiales porosos; todos los servicios como son lámparas, tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser construidos de materiales que faciliten su limpieza y estar instalados para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.

4.4.1.4. Las áreas, equipos de fabricación y procesos deben contar con los sistemas críticos requeridos tales como: climatización HVAC, aire comprimido, agua para uso farmacéutico, vapor puro, entre los principales.

4.4.1.5. Las instalaciones de gases y fluidos deben estar identificados.

4.4.1.6. Las áreas de producción en las que se generen polvos por ejemplo muestreo, pesado, mezclado, deben contar con sistemas de extracción y colección de polvos que por su diseño eviten contaminación cruzada y al medio ambiente.

4.4.1.7. Cuando se trabaje con materiales y productos secos, se deben tener indicaciones y monitoreo para prevenir la generación y diseminación de polvo.

4.4.1.8. Las áreas, equipos de fabricación y sistemas críticos que impacten directamente en la calidad del producto deben ser calificados y validados.

4.4.1.9. Las operaciones de acondicionamiento deben realizarse en un área específica, diseñada y localizada de forma tal que el flujo de personal, insumos y producto en proceso evite contaminación, confusión y mezcla de productos e insumos.

4.4.1.10. Los equipos sensibles por ejemplo balanzas, deben estar en sitios capaces de contrarrestar vibraciones que afecten su buen funcionamiento.

4.4.1.11. Las áreas de producción no deben utilizarse como áreas de paso y estar libre de materiales y equipo que no estén involucrados en el proceso.

4.4.2 Área de productos estériles o asépticos.

4.4.2.1. El acceso a las áreas de producción aséptica debe ser restringido al personal operativo y contar con esclusas para el acceso de personal y para el cambio de ropa a indumentaria estéril.

4.4.2.2. Los vestidores se deben diseñar como esclusas y utilizarse para brindar una separación física entre las diferentes fases de cambio y minimizar así la contaminación microbiana y de partículas de la ropa de protección.

4.4.2.3. En las áreas limpias y asépticas, deberá estar presente solo la cantidad mínima de personal requerido.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.4.2.4. La producción de preparaciones estériles se debe realizar en áreas asépticas, a las cuales sólo sea posible ingresar a través de esclusas para el personal y/o los equipos y materiales.

4.4.2.5. Se debe contar con suministro de aire filtrado para mantener una presión positiva y un flujo de aire de un grado más bajo, con respecto a las zonas circundantes, en todas las condiciones operativas.

4.4.2.6. Se debe establecer el monitoreo microbiológico de rutina y los puntos de muestreo deben estar soportados en estudios de validación de áreas.

4.4.2.7. Las operaciones críticas para la fabricación de productos estériles como la preparación de materiales, procesos de esterilización, despirogenado y llenado, deben realizarse en áreas controladas y separadas físicamente.

4.4.2.8. Todas las operaciones involucradas en el procesamiento aséptico deben contar con sistemas de suministros alternos de energía.

4.4.2.9. Se debe contar con áreas de siembra exclusiva para productos estériles.

4.4.3. Áreas de productos biológicos y biotecnológicos.

4.4.3.1. La posesión y manejo de microorganismos clasificados como exóticos al país está restringido exclusivamente a laboratorios oficiales y para el caso de los causantes de enfermedades emergentes o reemergentes, para su posesión o manejo se deberá contar con la autorización de la Secretaría a través del SENASICA.

4.4.3.2. Cuando se elaboren productos biológicos o biotecnológicos, todas las áreas y etapas para su manufactura, deben ser separadas. Las instalaciones deben diseñarse de manera tal que controlen tanto el riesgo para el producto como para el medio ambiente, mediante áreas de contención, limpias, limpias / contenidas o controladas.

4.4.3.3. No debe llevarse a cabo ninguna actividad relacionada con pruebas de diagnóstico de enfermedades en áreas de manufactura de productos en especial en las de productos biológicos o biotecnológicos.

4.4.3.4. Las instalaciones en que se fabrican productos biológicos y biotecnológicos estériles deben tener sistemas de ventilación completamente independientes de las otras áreas de fabricación para evitar la diseminación en el aire de microorganismos patógenos usados para la producción y la posibilidad de contaminación por otros tipos de virus y sustancias durante el proceso de producción.

4.4.3.5. Los planos de las instalaciones contenidas y / o limpias, deben describir el sistema de ventilación indicando los sitios de entradas y salidas, ubicación de filtros y en los expedientes de mantenimiento, deben estar a consulta las especificaciones de los filtros, el número de cambios de aire por hora y los gradientes de presión, mismos que serán monitoreados por el indicador de presión.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.4.3.6. Las áreas dedicadas a la producción de biológicos o productos biotecnológicos que contengan agentes vivos o atenuados deben tener el nivel y procedimientos de biocontención adecuado; además de permitir la descontaminación mediante procesos respaldados en programas de validación.

4.4.3.7. Con la excepción de la mezcla y las operaciones de llenado posteriores, solo se debe manipular un agente biológico a la vez dentro de un área.

4.4.3.8. Se pueden colocar diferentes productos en diferentes biogeneradores, dentro de la misma área, siempre que no haya riesgo de contaminación cruzada accidental. Sin embargo, los organismos sujetos a requisitos especiales de contención deben estar en áreas exclusivamente dedicadas a dichos productos.

4.4.3.9. Las áreas de producción donde se manipulan agentes biológicos particularmente resistentes a la desinfección de iones (por ejemplo, bacterias, formadoras de esporas) deben separarse y dedicarse a ese propósito particular hasta que los agentes biológicos se hayan inactivado, mediante procedimientos documentados que hayan demostrado ser eficientes a través de su valoración.

4.4.3.10. Los lotes de siembra y los bancos celulares utilizados para la producción de sustancias biológicas deben almacenarse por separado de otros materiales. El acceso a esos materiales estará restringido solo a personal autorizado.

4.4.3.11. Los agentes biológicos inactivados deben manipularse en áreas limpias. También se deben usar áreas limpias cuando se manipulen células no infectadas aisladas de organismos multicelulares y, en su caso, medios filtrados esterilizados.

4.4.3.12. Las áreas, equipos, materiales y utensilios utilizados deberán someterse a un proceso de inactivación previamente validado. Se deben tomar medidas precautorias para evitar contaminación del sistema de drenaje con efluentes que contengan agentes infecciosos.

4.4.3.13. Otras operaciones en las que se manipulen agentes biológicos vivos deben estar contenidas, separadas, en especial de las operaciones de producción si ambas se llevan a cabo en el mismo edificio. El nivel de contención debe depender de la patogenicidad del agente biológico.

4.4.3.14. Durante la jornada de trabajo el personal no deberá pasar de las áreas donde se manejan microorganismos o animales a otras áreas, a menos que existan medidas de descontaminación efectivas, incluyendo el cambio completo de indumentaria y calzado.

4.4.3.15. No deben ingresar personas ajenas a las áreas de producción, excepto para propósitos esenciales y, en este último caso, deberán estar provistas de ropa protectora esterilizada.

4.4.3.16. La empresa debe contar con procedimientos que garanticen medidas adecuadas para evitar que los agentes biológicos sean llevados fuera de la planta de fabricación por personal que pudiera actuar como medio de transporte.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.4.3.17. Cuando se realice fabricación por campaña, la disposición, diseño y materiales de construcción de las áreas deben permitir la descontaminación eficaz entre campañas mediante métodos documentados y respaldados con programas de validación.

4.4.3.18. Las áreas utilizadas para el procesamiento de materiales biológicos, de tejidos y de cultivos celulares deben estar separadas de otras actividades consideradas de menor riesgo.

4.4.3.19. Deben existir procedimientos en los que se establezcan las acciones previstas en caso de exposición accidental o derrame del material biológico.

4.4.3.20. El sistema de aire acondicionado y calefacción, incluyendo las unidades manejadoras de aire, debe ser diseñado, construido y mantenido para minimizar los riesgos de contaminación cruzada entre las diferentes áreas de fabricación.

4.4.3.21. Los agentes biológicos vivos deben manejarse en áreas contenidas. El nivel de contención debe depender de la patogenicidad del microorganismo y del nivel de bioseguridad que corresponda. Cuando se manejen microorganismos con nivel de bioseguridad 1 y 2, podrá recircularse el aire considerando el uso de gabinetes de bioseguridad y con base en una valoración de riesgos. Para el caso de microorganismos de un nivel de bioseguridad mayor a 2, no se podrá recircular el aire y deberá ser previamente tratado, a través de filtros HEPA, antes de su expulsión al exterior, el desempeño de estos filtros deberá ser verificado periódicamente.

4.4.3.22. Las áreas, equipos, materiales y utensilios utilizados deberán someterse a un proceso de inactivación validado. Deberán tomar medidas precautorias para evitar contaminación del sistema de drenaje con efluentes que contengan agentes infecciosos.

4.4.3.23. Los sistemas de canalización, las válvulas y los filtros de venteo, se deben diseñar de tal forma que faciliten su monitoreo continuo, limpieza, descontaminación, mantenimiento y en su caso, esterilización. De preferencia deben contar con sistemas de limpieza y esterilización en sitio.

4.4.3.24. Cuando los procesos de producción no se realicen en sistemas cerrados y se requiera la adición de suplementos, medios, buffers, gases, entre otros, se deberán establecer las medidas para evitar la contaminación del producto y del medio ambiente, las cuales deben estar basadas en una valoración del riesgo.

4.4.3.25. El equipo utilizado durante el manejo de los organismos vivos debe ser diseñado de forma que mantenga los cultivos en estado puro y libre de contaminación.

4.4.3.26. Las instalaciones de contención deben desinfectarse fácilmente y tener las siguientes características:

a) No debe haber contacto directo al exterior;

b) En ventilación con aire a presión negativa, el aire debe extraerse a través de filtros HEPA y no recircularse excepto en la misma área. El reciclado de aire entre áreas puede permitirse siempre y cuando pase por dos filtros HEPA de escape, el primero de los cuales



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

se debe monitorear continuamente para la integridad, así mismo deben existir medidas adecuadas para la ventilación segura del aire de escape en caso de que este filtro falle;

c) Deben tener un sistema para recolección y desinfección de efluentes líquidos, incluido el condensado contaminado de esterilizadores, biogeneradores, etc. Todos los desechos sólidos, incluidos los cadáveres de animales, deben desinfectarse, esterilizarse o incinerarse según corresponda. Los filtros contaminados deben eliminarse usando un método que demuestre ser seguro;

d) Los vestidores deben estar diseñados y utilizados como esclusas de aire, y equipados con instalaciones de lavado y ducha, cuando así corresponda. Los diferenciales de presión de aire deberían ser tales que no haya flujo de aire entre el área de trabajo y el ambiente externo o el riesgo de contaminación de la ropa externa que se use fuera del área;

e) Debe haber un sistema de bloqueo de aire que esté construido de modo que no haya flujo de aire contaminado entre el área de trabajo y el entorno externo o el riesgo de contaminación del equipo dentro de la cerradura. El bloqueo de aire debe ser de un tamaño que permita la descontaminación efectiva de la superficie de los materiales que pasan a través de él. Se debe tener un dispositivo de sincronización en el enclavamiento de la puerta para permitir suficiente tiempo para que el proceso de descontaminación sea efectivo.

f) En los casos que se considere conveniente es factible contar con una barrera de autoclave de doble puerta para la eliminación segura de materiales de desecho y la introducción de artículos estériles.

4.4.4. Bioterio

4.4.4.1. El bioterio debe contar con autorización de la Secretaría a través del SENASICA.

4.4.4.2. En caso de no contar con bioterio propio, los animales utilizados para pruebas o procesos deberán provenir de bioterios autorizados por la Secretaría a través del SENASICA,

4.4.4.3. Las instalaciones de bioterio deben estar separadas del resto de la planta de manufactura, deben estar provistas de sistemas de aire independiente y el área de acceso de animales debe ser exclusiva para tal fin.

4.4.4.4. El diseño y construcción de las instalaciones del Bioterio donde se alojan los animales utilizados para el control de calidad que impliquen el uso de agentes biológicos patógenos, deben garantizar su contención, y contar con procedimientos documentados y validados para tal fin.

4.4.4.5. Los animales, los agentes biológicos y las pruebas llevadas a cabo deben contar con un sistema que incluya procedimientos de identificación, monitoreo y control para evitar cualquier riesgo de confusión y para controlar todos los riesgos posibles.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.5. Servicio de agua.

4.5.1. El sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua para uso farmacéutico debe ser diseñado, construido y mantenido para asegurar la calidad el agua, de acuerdo con la FEUM.

4.5.2. Los sistemas de agua deben calificarse conforme a la FEUM y sus suplementos.

4.5.3. La calidad el agua usada en producción debe cumplir con lo establecido en la FEUM y sus suplementos.

4.5.4. La calidad del agua varía de acuerdo con cada forma farmacéutica y debe cumplir con sus correspondientes especificaciones y de acuerdo con lo establecido en la FEUM.

4.5.5. Las aguas residuales que puedan contener microorganismos patógenos deben ser descontaminadas previo a su tratamiento y disposición final.

4.5.6. Debe contarse con programas, procedimientos y registros adecuados de controles fisicoquímicos y microbiológicos del agua de calidad farmacéutica y de agua potable.

4.6. Sanitarios, vestidores, regaderas y áreas auxiliares.

4.6.1 Los servicios de sanitarios, vestidores y regaderas, no deben tener comunicación directa con el área de producción. Para su ingreso y egreso debe contarse con protocolos que eviten riesgos de contaminación.

4.6.2. Cuando trabaje personal de ambos sexos, preferentemente se destinarán áreas de baños y vestidores separadas para cada uno; deben brindar privacidad en todo momento y estar bien ventilados e iluminados.

4.6.3. Las áreas de servicio sanitario deben contar por lo menos con lo siguiente:

4.6.4. Rótulos o ilustraciones en donde se promueva la higiene personal, haciendo hincapié en el lavado de manos antes y después del uso de los sanitarios;

4.6.5. Agua potable, retrete y para el baño de hombres mingitorio;

4.6.6. Lavabo para el lavado de manos que podrá ser de accionamiento manual o automático y contar permanentemente con agua fría y/o caliente y jabón; para el secado de manos se pueden tener toallas desechables o un secador de aire de accionamiento automático.

4.6.7. En el área externa, debe haber depósitos para la basura y el procedimiento de limpieza de los mismos. Deben tener tapa con mecanismo que evite el contacto directo con las manos y ser de un material que permita su fácil limpieza.

4.6.8. En el área de los retretes, debe haber papel higiénico suficiente.

4.6.9. Las regaderas para el aseo personal deben contar con agua caliente y fría.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.6.10. En el caso de vestidores, éstos deben contar con casilleros suficientes con base en la cantidad de personas y deben tener supervisiones continuas para verificar que se mantengan ordenados y no se utilicen para el resguardo de alimentos perecederos; los artículos de uso personal como ropa, calzado, cepillos, etc., deben permanecer en los armarios y no pasar a las áreas de producción.

4.6.11. Cuando las puertas de salida del área de sanitarios conecten hacia el interior de la planta de producción, en especial con áreas asépticas, no deberán tener manijas y deben cerrar automáticamente o contar con un mecanismo que corte el paso del aire, a menos que cuenten con otras medidas de mitigación de la conminación, demuestren ser efectivas.

4.6.12. Los drenajes de estas áreas serán independientes de las áreas de producción. Las instalaciones deben estar provistas de tubería debidamente equipada con los sifones para llevar las aguas residuales a los tubos de desagüe.

4.6.13. Deben existir procedimientos y registros para mantener limpieza, orden y sanitización y/o desinfección de instalaciones y mobiliario en las áreas.

4.6.14. En caso de contar con talleres de mantenimiento deben estar separados de las áreas de producción.

4.6.15. Los utensilios, materiales y herramientas usadas para mantenimiento deben destinarse para tal fin preferentemente y se deben guardar en armarios o cuartos reservados para ese tipo de implementos

4.7. Comedor.

En caso de contar con un área donde el personal que labore en el establecimiento pueda consumir alimentos, en el horario estipulado para ello:

4.7.1. Debe estar completamente separado del resto de las áreas y ser lo suficientemente amplio para facilitar el movimiento del personal que lo utiliza.

4.7.2. Las instalaciones y mobiliario deben mantenerse limpios y en buen estado.

4.7.3. Los depósitos de basura deben tener tapa con mecanismo que evite el contacto directo con las manos y ser de un material que permita su fácil limpieza.

5. LIMPIEZA, HIGIENE Y CONTROL DE FAUNA NOCIVA

5.1 Generalidades.

5.1.1. Todo proceso de manufactura debe tener procedimientos de limpieza, higiene, sanitización y/o desinfección que abarcan al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección, y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

5.1.2. Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa de higiene, sanitización y/o desinfección; se deben tener procedimientos escritos que consideren todos los elementos que puedan constituir una fuente de contaminación, su forma de eliminación y su control.

5.2. Higiene del personal.

Deben establecerse programas detallados de higiene y adaptarse a las diferentes necesidades dentro de la planta de producción. Deben contar con procedimientos relacionados con la salud, las prácticas de higiene y la vestimenta del personal. Estos procedimientos deben ser comprendidos y seguidos de manera muy estricta por cada persona cuyos deberes lo lleven a las áreas de producción y control. Los programas de higiene deben ser promovidos por la gerencia y contemplarse como parte de los programas de capacitación.

La empresa debe establecer:

5.2.1. Exámenes médicos de admisión, periódicos y especiales que deberán ser dirigidos a los trabajadores que estén expuestos a sustancias o agentes físicos o químicos peligrosos, según los criterios establecidos por la autoridad oficial competente.

5.2.2. Controles de enfermedades, lesiones y alergias específicas, cuando por la naturaleza de los productos aplique.

5.2.3. Programa de vacunación, cuando por la naturaleza de las actividades aplique.

5.2.4. La empresa debe llevar a cabo programas de control microbiológico de manos y otras superficies vivas, según aplique a las áreas de desempeño de las personas.

5.2.5 El personal que padezca o se sospeche tenga alguna enfermedad o heridas abiertas, que pudiesen ser un factor predisponente de contaminación a personas o a los productos, no podrá trabajar en el área de manejo o elaboración de estos hasta que el médico lo indique por escrito.

5.2.6 En caso de que durante la jornada sufran cortadas o heridas, éstas deben enjuagarse con agua potable, desinfectarse y cubrirse apropiadamente con un material sanitario: antes de reingresar al área de fabricación, un médico debe aprobar el reingreso por escrito y corroborar si las heridas pueden cubrirse con algún material impermeable

5.2.7 Las indicaciones para el personal que entra en contacto con el producto son:

- A) Baño diario.
- B) El cabello debe mantenerse limpio y protegido mediante el uso de cofia o gorro.
- C) No es permitido el uso de bigotes o barba.
- D) Las patillas deben mantenerse limpias y recortadas.
- E) Mantener las uñas cortas, limpias, libres de esmalte o restos de este. No utilizar uñas y pestañas postizas.
- F) No permitir el uso de maquillaje o cualquier otro tipo de cosmético.
- G) El personal que use gafas o lentes de contacto deben estar instruidos para que estén atentos en no dejar caer estos objetos en los productos.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

H) Lavar y sanitizar las manos antes de iniciar el trabajo, después de cada ausencia de este, después de ir al baño y en cualquier momento durante la jornada cuando puedan estar sucias o contaminadas. Se debe contar con un instructivo para el correcto lavado y sanitización de las manos

I) Evitar estornudar y/o toser sobre el producto. Para lo cual deberán utilizar cubre bocas durante la manufactura del producto.

5.2.8. En el área de manufactura:

- a) Se debe prohibir la entrada de alimentos, golosinas y bebidas en los lugares de operaciones.
- b) Se debe prescindir de objetos como aretes, anillos, pulseras, relojes, collares u otros que puedan contaminar el producto;
- c) En caso de plumas, lapiceros, termómetros, lentes, y otros utensilios de trabajo, deberán asegurarse de tal manera que no representen un riesgo de contaminación al producto.
- d) Queda prohibido escupir y fumar.
- e) Mascar, comer o beber sólo podrá hacerse en áreas establecidas y señalizadas para dichas actividades.

5.2.9. Ropa de trabajo y equipo de protección.

5.2.9.1. La empresa debe contar con procedimientos e instructivos para garantice que las prendas y equipo cumplen sus funciones de proteger al personal y evitar la contaminación de los insumos y productos.

5.2.9.2. El personal debe usar ropa y calzado cerrado, íntegro, limpio, y apropiado al tipo de trabajo que desarrolla.

5.2.9.3. Los empleados al comienzo de las operaciones deben cambiarse la ropa de calle por uniformes o vestimentas limpias, incluido el calzado.

5.2.9.4. Para acceder a diversas áreas de producción, el personal debe utilizar la indumentaria y los materiales de protección que sean requeridos.

5.2.9.5. Si fuesen usados tapones para los oídos, éstos deben estar atados por un cordón por detrás del cuello.

5.2.10. Reglas de higiene para los visitantes.

Se consideran visitantes todas las personas que no pertenecen a las áreas o sectores donde se manejan los ingredientes o productos. La empresa debe contar con un procedimiento de conducta, vestuario y equipo para los visitantes. Así como el registro en donde se declare la procedencia, fecha, hora de entrada y de salida, firma, asunto, área o persona a la que visita y el motivo de la visita.

5.3. Limpieza y sanitización y/o desinfección de instalaciones, equipos y materiales.

5.3.1. Generales.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

5.3.1.1. Se debe contar con programas escritos de limpieza, sanitización y/o desinfección. Estos programas deben incluir procedimientos comprobados aplicados a instalaciones y los equipos; normas de calidad para el agua; instrucciones referentes a la higiene en la fabricación y manipulación de productos e instrucciones relacionadas con la salud, prácticas higiénicas, vestimenta del personal, así como procedimientos de disposición de materiales desechados y residuos no utilizables.

5.3.1.2. Las actividades de limpieza, sanitización y/o desinfección deben realizarse conforme al plan maestro, el cual, debe contener como mínimo:

- A) La frecuencia de ejecución (calendario).
- B) Los métodos y los materiales utilizados y autorizados.
- C) Los responsables de ejecución y supervisión.

5.3.1.3. El monitoreo de los programas de limpieza, sanitización y/o desinfección deben ser debidamente documentados.

5.3.1.4. La limpieza puede efectuarse, usando combinada o separadamente métodos físicos (mecánicos) y químicos. El calor es un factor adicional importante en el uso de ambos métodos; por lo cual, es necesario seleccionar las temperaturas requeridas de acuerdo con los detergentes que se usen y las superficies que se limpien.

5.3.1.5. Se debe disponer de un área debidamente señalizada y exclusiva para almacenar los detergentes, sanitizantes y desinfectantes; así como el material y equipo debidamente identificado necesario para la limpieza y desinfección. El área se mantendrá cerrada y los materiales sólo se podrán utilizar por personal autorizado y capacitado.

5.3.1.6. Todo personal que ejecute los procedimientos de limpieza, sanitización y/o desinfección debe estar capacitado y de preferencia debe ser independiente del área de producción. Debe existir un supervisor, quién debe tener pleno conocimiento de la importancia de la contaminación y de los riesgos para salud.

5.3.1.7. Debe existir un área exclusiva para el lavado de equipo, materiales y utensilios utilizados en la elaboración de los productos. Las tinas o tarjas de lavado deben tener un tamaño que permita el fácil lavado del equipo, materiales y utensilios; deben permitir una buena circulación del agua y limpiarse fácilmente.

5.3.1.8. Las sustancias utilizadas para la limpieza, sanitización y o desinfección deben conservar su etiqueta original o en su defecto se deben rotular con una etiqueta clara y visible para su correcta identificación.

5.3.1.9. Los detergentes, los sanitizantes y/o desinfectantes no deben transmitir sabor, olor ni color. No deben permanecer en las superficies residuos de productos de limpieza, sanitización y/o desinfección.

5.3.1.10. Se debe tener especial cuidado con el uso de materiales abrasivos para que no alteren las características de las superficies que entran en contacto con ellos y para evitar que fragmentos de cepillos, raspadores y otros materiales de limpieza contaminen los productos.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

5.3.1.11. No se puede usar esponjas de metal, tejidos de acero u otros materiales abrasivos que pudiesen soltar partículas.

5.3.1.12. Todos los utensilios de limpieza deben mantenerse en estaciones de limpieza, sin que entren en contacto con el suelo. Las estaciones deben estar identificadas, limpias, ordenadas y ser exclusivas para tal fin.

5.3.1.13. Los implementos de limpieza no deben desprender partículas y debe realizarse la evaluación periódica de su buen estado; los implementos que presenten cerdas flojas o desgastadas deben descartarse y sustituirse inmediatamente.

5.3.1.14. Inmediatamente después de terminar la jornada de trabajo y cuantas veces sea necesario debe limpiarse rigurosamente el suelo, las estructuras de apoyo y las paredes de las áreas de manejo de los productos.

5.3.1.15. Las operaciones de lavado y sopleteado se deben establecer o referenciar en las instrucciones de producción y controlarse.

5.3.2. Validación de la limpieza.

5.3.2.1. Se debe realizar la validación de limpieza con el objetivo de demostrar la efectividad de los procedimientos de limpieza.

5.3.2.2. Se deben validar los procedimientos de limpieza de las superficies que estén en contacto con el producto.

5.3.2.3. Si varios productos son procesados en el mismo equipo, y éste utiliza el mismo procedimiento de limpieza, 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 con base en una combinación de la concentración y toxicidad.

5.3.2.4. Cuando el método de limpieza incluya procesos de sanitización, desinfección esterilización y/o descontaminación, éstos deberán validarse.

5.3.2.5. Las interacciones entre los diferentes agentes sanitizantes y desinfectantes deben ser evaluadas y ser incluidas en la validación.

5.3.2.6. Los métodos de limpieza deben ser acordes a la naturaleza de los productos.

5.3.2.7. La validación de limpieza debe realizarse en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios.

5.3.2.8. La vigencia de la limpieza de los equipos de fabricación, accesorios, utensilios y todas las tuberías debe establecerse con base en los resultados de la validación.

5.3.2.9. Se debe contar con un programa para el uso de sanitizantes y/o desinfectantes, el cual debe incluir un agente esporicida.

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

5.3.3. Sanitización y desinfección de áreas asépticas.

5.3.3.1. Las áreas para procesos asépticos deben limpiarse, sanitizarse y desinfectarse en forma completa y con frecuencia.

5.3.3.2. Se debe contar con procedimientos y programas periódicos, documentados para limpieza, sanitización y desinfección de dichas áreas, con el visto bueno o aprobación del área de control de calidad.

5.3.3.3. La fumigación de las áreas asépticas puede implementarse para reducir la contaminación microbiológica en los lugares inaccesibles.

5.3.3.4. Durante las operaciones, se deben realizar controles ambientales, a intervalos preestablecidos, y medir el conteo microbiano del aire y de las superficies. Los resultados obtenidos deben revisarse y evaluarse para verificar que el ambiente se encuentre dentro de las especificaciones requeridas.

5.3.3.5. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. A veces es conveniente efectuar controles adicionales, aun cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ejemplo después de la comprobación de los sistemas, de la esterilización y de la fumigación.

5.3.3.6. El enjuague final de los equipos, accesorios y utensilios que estén en contacto con el producto debe realizarse con agua desionizada, estéril o grado inyectable.

5.4. Limpieza, sanitización y desinfección de transportes.

5.4.1. Para los vehículos de transporte, el establecimiento debe contar con procedimientos y registros de limpieza, sanitización y cuando por la naturaleza de los insumos aplique, debe incluir la desinfección, con la finalidad principal de evitar la contaminación del producto transportado.

5.4.2. Las sustancias utilizadas para la limpieza, sanitización o desinfección deben ser autorizadas para que no representen un riesgo para la salud.

5.4.3. Las zonas para lavado, sanitización y desinfección de vehículos de transporte deben reunir condiciones de diseño y construcción de tal forma que eviten acumulación de agua y suciedad.

5.4.4. El espacio destinado debe estar bien delimitado y ser suficiente para realizar la operación adecuadamente.

5.4.5. El piso del sitio o local donde se lleve a cabo el proceso debe ser impermeable, homogéneo y libre de fisuras; con pendiente hacia el drenaje para evitar encharcamiento y con características que permitan su fácil limpieza. Para evitar el desgaste por el uso y erosión por agua, debe implementarse un plan de mantenimiento de ese sitio o local.

5.4.6. Como evidencia de la limpieza y/o sanitización y/o desinfección, se extenderá una constancia o documento equivalente, firmada por el responsable del área; una copia u



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

original de dicha constancia o documento equivalente, acompañara al vehículo hasta la última de las entregas, es decir, a su destino final.

5.5. Manejo de basura y desechos.

5.5.1. Las áreas donde se guardan temporalmente los desperdicios deben ser exclusivas, aisladas y deben estar debidamente identificadas.

5.5.2. El área central de colección de basura debe tener construcción sanitaria que facilite la limpieza evitando acumulación de residuos, malos olores y presencia de plagas.

5.5.3. Los recipientes de basura en los establecimientos deben estar convenientemente ubicados tapados e identificados. Es necesario especificar naturaleza y estado físico de los desechos (se puede utilizar código de colores para la identificación).

5.5.4. Se debe hacer la separación de los desechos orgánicos de los inorgánicos, de acuerdo con la normatividad correspondiente.

5.5.5. Los residuos generados durante la producción o elaboración deben retirarse de las áreas de operación cada vez que sea necesario o por lo menos una vez al día.

5.5.6. La basura debe ser removida de la planta por lo menos una vez al día y no debe permitirse la acumulación de residuos a menos que alguna medida de mitigación se haya implementado efectivamente para ampliar el plazo de remoción diaria.

5.5.7. La basura se recolecta en recipientes adecuados para ser transportados a los puntos de retiro (fuera de los edificios) y ser eliminados en forma segura.

5.5.8. Los residuos químicos y biológicos peligrosos deben ser retenidos en contenedores adecuados conforme a la normatividad oficial vigente y posteriormente recolectados para su disposición final, por una empresa autorizada por las instancias oficiales competentes.

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

5.6. Control de fauna nociva.

5.6.1. Debe existir un programa de control de fauna nociva que contemple todas las áreas y operaciones que se llevan a cabo en el establecimiento.

5.6.2. El programa debe incluir el certificado de fumigación periódica, especificando también todas las medidas implementadas por el establecimiento para ayudar a eliminar o a mantener lo más alejadas posible todo tipo de fauna nociva.

5.6.3. Todas las áreas de la planta deben mantenerse libres de insectos, roedores, pájaros u otros animales.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

5.6.4. Deben evitarse los factores que propicien la proliferación de la fauna nociva, tales como los residuos de alimentos, agua estancada, materiales aglomerados o segregados en rincones y en el suelo, armarios y equipos contra las paredes, la acumulación de polvo, la suciedad y las grietas en los pisos, en los techos y en las paredes, matorrales, hierbas no podadas, chatarra amontonada, desorden de material fuera de uso, tapas de las alcantarillas, coladeras y accesos abiertos y poco cuidado en el área de basura.

5.6.5. Debe aplicarse un programa eficaz, continuo y documentado del control de fauna nociva. Los establecimientos y las áreas circundantes deben inspeccionarse periódicamente para cerciorarse de que no existe infestación.

5.6.6. En caso de que una plaga invada la planta, deben adoptarse las medidas de erradicación o control pertinentes. Las medidas autorizadas que comprendan el tratamiento con agentes químicos, físicos y/o biológicos solamente podrán aplicarse bajo la supervisión directa de los técnicos certificados, que conozcan los riesgos que estos agentes puedan acarrear.

5.6.7. Cuando el establecimiento se encuentre en operación y exista producto en las áreas de proceso está prohibido el uso de plaguicidas, estos deben emplearse solamente si no fuese posible aplicar con eficacia otras medidas de precaución. Antes de aplicarlos se debe tener cuidado de proteger a los productos, los equipos y las herramientas.

5.6.8. El proveedor del servicio de fumigación o control de fauna nociva debe contar con la Licencia Sanitaria correspondiente para este servicio otorgada, por la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios), debiendo controlar que el proveedor del servicio utilice agentes plaguicidas del tipo y en la dosis de aplicación autorizados por la normatividad vigente, así como de los materiales autorizados para el control de otros tipos fauna nociva.

5.6.9. El proveedor del servicio de fumigación o control de fauna nociva deberá proporcionar, como evidencia de su servicio, un informe completo de la actividad realizada.

5.6.10. La misma compañía de control de fauna nociva, se encarga del control de roedores en almacenes y bodegas, colocando trampas que son revisadas periódicamente para detectar cuando se tienen problemas. En estos casos se debe de contar con un croquis o plano de la distribución de los cebos y trampas, así como indicar y registrar la frecuencia de su revisión o sustitución.

5.6.11. Una vez implementado el programa de control de fauna nociva, se deben realizar verificaciones periódicas de su buen seguimiento y efectividad. Es importante especificar la frecuencia de las inspecciones en almacenes, bodegas y áreas generales, que se deben hacer para buscar la presencia o signos de cualquier plaga. Esto puede realizarse por personal capacitado, quienes buscarán signos de heces, insectos muertos o cualquier signo de anidación.

5.6.12. Los puntos anteriores, pueden ser revisados por el mismo personal de la empresa (auto inspección), siempre y cuando este evidencie estar calificado para ello, utilizando un formato de verificación, diseñado de acuerdo con los procedimientos establecidos por la propia empresa.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

6. VALIDACIÓN DE PROCESOS Y PROCEDIMIENTOS.

6.1. Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPM y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano.

6.2. Debe prepararse y archivarse un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones registrados, considerando que ello debe reforzar las BPM.

6.3. Deben establecerse protocolos, procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación, los cuales se sometan periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados deseados.

6.4. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de procesado, pruebas y limpieza.

6.5. Validación del proceso.

Los procesos de importancia crítica deben validarse prospectivamente.

6.5.1. Siempre que se adopte una fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que son adecuados para el procesado habitualmente empleado.

6.5.2. Debe demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee las condiciones reguladas oficialmente y la calidad exigida.

6.5.3. Se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.

6.5.4. Para el cumplimiento de las validaciones de procesos, procedimientos o de áreas (incluida sanitización, desinfección o limpieza de áreas) que son requeridas en el presente manual, los establecimientos, durante la evaluación inicial (certificación por primera vez), tienen la opción de cumplir previo a la expedición del certificado o bien presentar un programa de trabajo, acompañado de cronograma de actividades específicas, protocolos y/o procedimientos para tal fin, que no rebase los primeros 18 meses contados a partir de la fecha en que le sea otorgada la certificación: Los programas deben incluir todos los procesos, productos y áreas que así lo requieran y su cumplimiento será motivo de revisión anual para fines de mantenimiento de la certificación.

7. FABRICACIÓN

Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos; deben cumplir con los principios de BPM a para obtener productos de la calidad requerida y estar de acuerdo con las condiciones bajo las cuales fueron otorgadas las autorizaciones o registros oficiales de los productos.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.1. Fabricación de productos no estériles.

7.1.1. Las operaciones de fabricación se deben realizar por personal calificado y supervisado por personal que tenga la experiencia, conocimientos y formación académica que correspondan con la actividad que supervisa.

7.1.2. Deben existir controles que prevengan la contaminación cruzada en los accesorios como mangas, matrices y filtros de los equipos que estén en contacto con el producto.

7.1.3. Para mantener la trazabilidad y la funcionalidad se debe contar con un registro del uso e inspección del estado que guardan los tamices, dosificadores, punzones y matrices.

7.1.4. Los sistemas de alimentación y dosificación deben diseñarse de tal manera que minimicen la exposición de los insumos al ambiente, de tal manera que las tolvas, tanques o marmitas deben contar con tapa y cuando se requiera, estar enchaquetados y con sistemas de control de agitación.

7.2. Fabricación de productos estériles.

7.2.1. Se debe establecer el monitoreo microbiológico mediante programas de rutina de áreas y equipos; los puntos de muestreo deben estar soportados en estudios de validación.

7.2.2. Las operaciones de carga y descarga para la esterilización y despirogenización de insumos y materiales debe realizarse en un ambiente que asegure su condición de esterilidad y evite confusiones.

7.2.3. Cualquier gas que se utilice para purgar una solución o desplazar el aire del producto, se debe pasar a través de un filtro de esterilización.

7.2.4. La operación de rutina debe realizarse con el número mínimo de personas y la supervisión de las operaciones asépticas debe realizarse desde el exterior del área donde se realizan.

7.2.5. El personal que participa en la producción y control de productos estériles debe recibir capacitación específica en conceptos básicos de microbiología, técnicas asépticas y de vestido, reglas de higiene y otros temas aplicables a productos estériles y ser calificado para tal fin.

7.2.6. La indumentaria utilizada en áreas asépticas debe ser de materiales que minimicen la contaminación por partículas y tenga características de confort. Se deben establecer procedimientos específicos de lavado, preparación y esterilización de ésta.

7.2.7. Se deben establecer y registrar los tiempos límites:

- Entre la esterilización y la utilización de los materiales.
- De almacenamiento del agua para producción de productos estériles.
- Entre la preparación y el llenado del producto.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

- Entre el llenado y la esterilización del producto (para productos de esterilización terminal).
- Entre el inicio y término del proceso de llenado.
- De permanencia del personal que realiza el llenado aséptico.

7.2.8. El enjuague final de los equipos, accesorios y utensilios que estén en contacto con el producto debe realizarse con agua para la fabricación de inyectables.

7.2.9. Se debe establecer un programa para verificar el mantenimiento del estado validado que incluya al menos la frecuencia, número de unidades y presentaciones.

7.2.10. Cuando se incluya una nueva presentación o existan cambios significativos en el proceso o equipos, debe llevarse a cabo una nueva validación.

7.2.11. Las soluciones inyectables deben inspeccionarse al 100% para la detección de partículas y otros defectos.

7.2.12. Cuando la inspección para la detección de partículas se realice de forma visual, el personal que la realiza debe someterse a controles periódicos de agudeza visual y se debe indicar el tiempo máximo en que puede realizar esta operación en forma continua y debe estar calificado.

7.2.13. Cuando por la naturaleza del envase y del producto, la inspección no sea efectiva, se deben establecer los controles que aseguren la calidad del producto.

7.2.14. Se deben realizar pruebas de integridad al producto en su sistema contenedor-cierre.

7.2.15. Los contenedores cerrados por fusión, por ejemplo, ampollitas de vidrio o plástico, deben inspeccionarse en su integridad al cien por ciento. Para otro tipo de contenedores se deben verificar muestras mediante procedimientos farmacopícos.

7.2.16. Las operaciones de fabricación se dividen en dos categorías: aquellos en los que el producto se esteriliza terminalmente; y aquellos que se realizan de forma aséptica en alguna o todas sus etapas.

7.2.17. Cuando los productos lleven esterilización terminal deben existir barreras físicas e indicadores para diferenciar entre el producto no estéril y el estéril, con la finalidad de evitar confusiones.

7.2.18. En las etapas críticas del proceso se deben realizar conciliaciones del producto antes y después de la esterilización.

7.2.19. La preparación de productos que lleven esterilización terminal debe realizarse en áreas clasificadas Clase ISO 7 como mínimo.

7.3. Fabricación de inyectables por proceso aséptico.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.3.1. El objetivo de procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto que se ensambla a partir de componentes, cada uno de los cuales ha sido esterilizado.

7.3.2. La fabricación de productos mediante el proceso aséptico sólo es permitida cuando el proceso de esterilización terminal no sea compatible con el producto.

7.3.3. El número máximo de personas permitido en las áreas de procesos asépticos debe establecerse con base en la validación del proceso.

7.3.4. El manejo y llenado de preparaciones asépticas debe realizarse en un área Clase ISO 5, rodeada de un ambiente Clase ISO 6.

7.3.5. Cuando el sistema contenedor-cierre no esté herméticamente cerrado, el producto debe manejarse en Clase ISO 5.

7.3.6. Cuando se utilicen sistemas móviles de flujo laminar éstos deben ser calificados y las operaciones realizadas ser parte de la validación del proceso.

7.3.7. El monitoreo de partículas debe realizarse durante todo el proceso aséptico, incluyendo el ensamble del equipo, analizar las tendencias y verificar el cumplimiento de los límites de alerta y acción establecidos.

7.3.8. Los sanitizantes, desinfectantes y detergentes utilizados en las áreas asépticas, deben ser monitoreados para detectar contaminación microbiana o por hongos; las preparaciones deben conservarse en contenedores que hayan sido previamente limpiados y sólo deben ser almacenados por periodos definidos a menos que hayan sido esterilizados.

7.3.9. El programa de sanitización y desinfección de las áreas Clase ISO 5 y 6 debe incluir un agente esporicida. Se debe demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza, sanitización y desinfección

7.3.10. Cada operación unitaria involucrada en el proceso aséptico deberá ser validada individualmente.

7.3.11. El tiempo de uso del filtro debe ser considerado en la validación y establecerse. También debe realizarse la prueba de integridad a los filtros utilizados en el proceso de filtración antes y después de su uso.

7.3.12. La validación de procesos asépticos debe incluir la prueba de llenado simulado utilizando un medio de cultivo. La selección del medio nutriente debe hacerse con base en el tipo de dosificación del producto, selectividad, claridad, concentración e idoneidad para la esterilización del medio.

7.3.13. Las pruebas de llenado simulado se deben realizar como parte de la validación mediante la ejecución de tres corridas consecutivas y que cumplan los criterios de aceptación indicados en la FEUM en su versión vigente.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.3.14. Estas pruebas deben repetirse a intervalos definidos, con una frecuencia de al menos cada seis meses y después de cualquier modificación significativa del sistema de aire acondicionado (HVAC), instalaciones, equipo o proceso.

7.3.15. Las pruebas de llenado simulado deben incluir todas las actividades e intervenciones que se realicen durante la producción normal, así como simular periódicamente las situaciones del peor caso.

7.3.16. Las pruebas de llenado simulado de procesos deben ser representativas de cada turno y cambio de turno, para cubrir las funciones relacionadas con el tiempo y operaciones del proceso.

7.3.17. El número de piezas llenadas en el estudio de llenado simulado debe ser suficiente para considerarla válida de acuerdo con los criterios de la FEUM en su versión vigente.

7.3.18. Para lotes menores a 5,000 unidades el número de piezas llenadas debe ser, al menos, igual al tamaño del lote del producto.

7.3.19. Para cualquier tamaño de corrida, los incidentes intermitentes de contaminación microbiana pueden ser indicativos de contaminación de bajo nivel, el cual debe investigarse. La investigación de fallas debe incluir el impacto potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último estudio de llenado simulado exitoso.

7.3.20. Los métodos de esterilización que se utilicen se deben apegar a lo establecido en la FEUM en su versión vigente.

7.4. Equipos.

7.4.1. Todo equipo empleado en la producción debe contar con un procedimiento de operación en idioma español, en el cual se especifique en forma clara las instrucciones y precauciones para su uso.

7.4.2. Todos los equipos y herramientas utilizados en la fabricación deben ser los adecuados para el proceso, estar en buen estado, ser fabricados con materiales inertes, es decir, no transmitan sustancias tóxicas o contaminantes químicos y que sean resistentes a la corrosión.

7.4.3. Es necesario asignar un número de identificación a los equipos y registrar su uso en las órdenes de producción.

7.4.4. Las máquinas y el equipo en general deben estar diseñados y ubicados de tal forma que se facilite tanto su limpieza como sus operaciones de mantenimiento.

7.4.5. Al lubricar los equipos se debe evitar la contaminación de los productos que se procesan. Se debe utilizar lubricante grado farmacéutico en equipos o engranajes en los que, en caso de derrame, se tenga potencial contacto con el producto y materias primas.

7.4.6. Los equipos de todas las áreas que se consideren críticos para la operación deben ser sometidos a un programa de mantenimiento preventivo periódico



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.4.7. El mantenimiento puede ser realizado por el departamento de mantenimiento interno de la empresa o bien por servicios especializados externos y debe mantenerse un registro de las operaciones realizadas que por lo menos indique: fecha, hora, área, persona (interna) o empresa que realizó el servicio, motivo, breve descripción de la actividad realizada y la firma de supervisión o autorización.

7.4.8. Es necesario mantener actualizados y a la mano, estos registros que evidencian la realización de estos mantenimientos, conformando un expediente de mantenimiento para cada equipo.

7.4.9. Cuando un equipo esté fuera de uso por mantenimiento o cambio y se mantenga un tiempo en el área de producción, éste debe ser identificado y el responsable de Aseguramiento de la Calidad estar al pendiente de su renovación de operación.

7.4.10. Después del mantenimiento o reparación del equipo se debe inspeccionar con el fin de eliminar residuos de los materiales empleados para dicho objetivo y verificar su funcionamiento. El equipo debe estar limpio y saneado, previo a su uso en el área de producción.

7.4.11. Es necesario calificar la correcta operación de los equipos que han sido reparados, antes de que éstos sean autorizados para su uso en los procesos de fabricación.

7.5. Instrumentos y equipos de medición.

7.5.1. Los instrumentos y equipos de medición y control de los procesos deben estar calibrados, verificados o calificados, según su tipo y contar con un programa (calendario) para tal fin. Estas actividades deben realizarse al menos una vez al año o cuando los equipos hayan sido sometidos a alguna reparación.

7.6. Materias primas y otros insumos.

7.6.1. La empresa debe contar con las especificaciones de cada una de las materias primas e insumos que recibe.

7.6.2. La empresa debe contar con procedimientos que incluya criterios y especificaciones para seleccionar proveedores. Dentro de los criterios de aprobación de proveedores debe considerarse el que tengan implementados sistemas de buenas prácticas de manufactura.

7.6.3. La empresa debe de contar con procedimientos y programas de auditoria a proveedores.

7.6.4. Deben existir bitácoras de inventarios de todos los insumos utilizados en la fabricación de los productos y un adecuado control de sus descargas (uso).

7.6.5. Las materias primas y otros insumos no deben de estar caducadas, deben tener un lote o número de identificación y mantener su rastreabilidad hasta la cadena de distribución del producto con ellos elaborado o utilizado.

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.6.6. Se debe contar con un procedimiento que describa la información mínima necesaria para la recepción de materias primas destinadas a la fabricación de los productos químicos farmacéuticos.

7.6.7. Antes de ingresar una materia prima o insumo al área de producción, este debe ser aprobado por personal de Control de Calidad, quien verificará que cumpla con los requisitos de calidad especificados.

7.6.8. La adecuada organización de los sitios de almacenamiento debe permitir el uso de las materias primas es bajo el sistema de primeras entradas - primeras salidas (PEPS) a fin de evitar que se tengan materias sin rotación, y eliminar posibles focos de contaminación.

7.6.9. Las materias primas solo deben ser proporcionadas por personal designado para tal fin, siguiendo procedimientos escritos, que como parte de sus objetivos garanticen que se provean los materiales correctos, sin que medie error y se pesen o midan con precisión en recipientes limpios y debidamente etiquetados.

7.6.10. Los materiales entregados que correspondan a un lote de producción específico, deben mantenerse juntos y etiquetarse de manera llamativa para evitar confusiones o errores.

7.7. Producción.

7.7.1. Surtido

7.7.1.1. Se debe generar una orden de producción para todos los lotes de producto que se van a fabricar.

7.7.1.2. Las cantidades por surtir deben corresponder a la orden de producción.

7.7.1.3. Se debe verificar que las materias primas han sido previamente aprobadas por el departamento área de Control de Calidad y tener la fecha de caducidad o re análisis vigente.

7.7.1.4. Las materias primas deben tener un número de lote, mismo que debe ser incluido en el expediente o registro de producción de cada lote de producto fabricado.

7.7.1.5. Se debe asegurar la trazabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas.

7.7.1.6. Las materias primas Los insumos deben ser pesados o medidos conforme a procedimientos escritos y esta actividad debe ser verificada por una segunda persona, habilitada para tal fin.

7.7.1.7. Se debe verificar que los insumos surtidos han sido previamente aprobados por la Unidad de Calidad y tener la fecha de caducidad o re análisis vigente.

7.7.1.8. Las cantidades por surtir deben corresponder a la orden de producción o de acondicionamiento.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.7.1.9. Si un insumo es removido del contenedor original a otro, el nuevo contenedor debe ser identificado de igual manera.

7.7.1.10. Los materiales impresos deben ser almacenados y transportados por separado en contenedores cerrados para evitar mezclas.

7.7.1.11. Los insumos surtidos para la fabricación deben estar separados por lote de producto en el que serán utilizados.

7.7.2. Materiales de envase y embalaje.

Los procedimientos o instrucciones para las operaciones de embalaje, se debe evitar riesgos de contaminación cruzada, confusiones o sustituciones. Los diferentes productos no se deben empaquetar en las proximidades a menos que haya segregación física.

7.7.2.1. Los materiales para el envase y embalaje utilizados deben corresponder en forma y cantidad al producto y al lote de producción para el que fueron requeridos.

7.7.2.2. Se debe verificar que estos materiales han sido previamente aprobados para su uso por el departamento de Control de Calidad. El nombre y el número de lote del producto que se maneja deben mostrarse en cada estación o línea de embalaje.

7.7.2.3. Antes de comenzar las operaciones de empaquetado, deben tomarse medidas para garantizar que el área de trabajo, las líneas de empaquetado, las impresoras y otros equipos estén limpios y libres de otros lotes o productos, materiales o documentos previamente utilizados, si no son necesarios para la operación actual.

7.7.2.4. Se debe verificar y registrar el correcto funcionamiento de cualquier operación de impresión (por ejemplo, números de código, fechas de caducidad) por separado o en el transcurso del empaque. Se debe prestar atención a la impresión manual, que se debe volver a verificar a intervalos regulares.

7.7.2.5. El control en línea del producto durante el empaque debe incluir al menos lo siguiente:

- a) Apariencia general de los paquetes;
- b) Comprobar que los paquetes estén completos;
- c) Corroborar que se utilicen los productos y materiales de embalaje correctos;
- d) Correcto funcionamiento de los monitores de línea.
- e) Las muestras extraídas de la línea de embalaje no deben devolverse.

7.7.2.6 Los productos que han estado involucrados en un evento inusual solo deben reintroducirse en el proceso después de una inspección especial, investigación y aprobación por parte del personal autorizado, basado en procedimientos aprobados, documentados e implementados para tal fin.

7.7.3. Fabricación.

7.7.3.1. Todo lote de fabricación debe tener una fórmula maestra, una orden de fabricación, un protocolo de fabricación, una orden de acondicionamiento y un protocolo de



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

acondicionamiento además de los expedientes de fabricación y de acondicionamiento, conforme al numeral 2.5.2.1, de este manual.

7.7.4. Control de las operaciones de fabricación.

7.7.4.1. Las operaciones de fabricación deben ser realizadas por personal calificado quien debe ser supervisado por personal que tenga la experiencia, conocimientos y formación académica que correspondan con la actividad que supervisa.

7.7.4.2. El acceso a las áreas de fabricación debe ser restringido y controlado.

7.7.4.3. Antes de iniciar la fabricación se debe llevar a cabo un proceso de liberación de área ejecutado por personal de aseguramiento de calidad, mediante el cual se verifique la limpieza de áreas y equipos, que no exista materia prima, producto, residuo de producto o documentos de la operación anterior y que no sean requeridos para la operación.

7.7.4.4. Se deben separar y eliminar del lugar las materias primas que no estén relacionadas con el lote de producto que se va a elaborar, a fin de evitar mal uso, contaminación o adulteración.

7.7.4.5. Todos los productos en proceso, que se encuentren en tambores y cuñetes o cualquier otro recipiente, deben estar tapados y debidamente identificados.

7.7.4.6. El flujo de materias primas y materiales debe realizarse en una secuencia lógica de tal manera que se prevenga el riesgo de errores, confusión, contaminación de ningún tipo.

7.7.4.7. Para la fabricación de un lote de producto, se deben seguir los procedimientos descritos en los protocolos de elaboración; en caso de requerirse alguna modificación en el proceso, ésta debe ser aprobada por escrito por el jefe de producción, con la participación del responsable de control de calidad cuando sea necesario.

7.7.4.8. Cada lote de producto se debe controlar desde el surtido mediante la orden de fabricación.

7.7.4.9. 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 fabricación.

7.7.4.10. 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.

7.7.4.11. Cualquier desviación en los rendimientos indicados en la orden de fabricación o acondicionamiento, deben ser investigados antes de la liberación del lote.

7.7.4.12. El producto terminado se considera en cuarentena hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por el departamento de control de calidad.

7.7.4.13. Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugares de paso para el personal que no trabaje en las mismas.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.7.5. Acondicionamiento.

7.7.5.1. El material de acondicionamiento debe ser aprobado previamente por el área de control de calidad y se debe clasificar en primario o secundario según esté o no en contacto directo con el producto.

7.7.5.2. El envasado de los productos debe hacerse bajo condiciones que no permitan su contaminación.

7.7.5.3. El material de acondicionamiento no debe ser utilizado para contener un material diferente al que fue designado.

7.7.5.4. El material de acondicionamiento primario (envase primario), que es el que está en contacto directo con el producto, no debe ejercer ninguna influencia negativa sobre las sustancias y debe protegerlas de los factores externos y de la contaminación.

7.7.5.5. Una vez envasado el producto terminado, el envase debe ser cerrado y no permitir la salida del material contenido.

7.7.5.6. Debe quedar impreso o grabado en el material de acondicionamiento su número de lote y la fecha de caducidad.

7.7.5.7. El embalaje del producto debe ser seleccionado de acuerdo con la naturaleza del producto que va a contener y debe ser el adecuado para mantener su integridad en función de los factores ambientales, el tiempo y medio de transporte al que se va a someter.

7.7.6. Etiquetado.

7.7.6.1 Cuando los productos farmacéuticos y biológicos veterinarios sean envasados, el envase de acondicionamiento primario deberá tener toda la información correspondiente al etiquetado de los productos para uso o consumo animal, acorde con la legislación correspondiente emitida por la Secretaría.

7.8. Control de Calidad.

7.8.1. El control de calidad es la parte de las buenas prácticas de manufactura relacionada con los procedimientos de muestreo, análisis, verificación de especificaciones, aceptación o rechazo de materias primas, productos en proceso, productos en acondicionamiento y productos terminados para su liberación. Debe participar en todas las decisiones que puedan afectar a la calidad del producto sin limitar operaciones de la empresa.

7.8.2. El laboratorio de control de calidad debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado, y procedimientos aprobados a fin llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, a granel, y terminados. También debe participar en el control de las condiciones ambientales relacionadas con las buenas prácticas de manufactura.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.8.3. El personal de control de calidad debe de realiza el muestreo de materias primas, materiales de envasado y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal capacitado y autorizado para su realización.

7.8.4. El área o departamento de control de calidad también debe establecer, comprobar y pone en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evaluar; mantener y almacenar las sustancias de referencia normalizadas; asegurar el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegurar que se controle la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos; participar en la investigación de las quejas, sugerencias y recomendaciones relacionadas con la calidad del producto servicios de la empresa, y participa en la vigilancia de las emisiones y descargas al medio ambiente.

7.8.5. Todas estas operaciones deben estar descritas en procedimientos y la evidencia de su aplicación se mantiene en los registros.

7.8.6. El laboratorio de control de calidad debe aplicar buenas prácticas de laboratorio en la realización de sus ensayos, así como aseguramiento de calidad analítico, tal y como lo establece la Norma Internacional ISO/IEC 17025 en su versión vigente.

7.8.7. El laboratorio de control de calidad interno de la empresa debe demostrar su competencia técnica en la realización de los ensayos, y solicitar su Autorización o Aprobación como laboratorio de control de calidad ante el SENASICA/SADER. En caso de utilizar los servicios de un laboratorio de control de calidad autorizado o aprobado, deberá contar con los informes de resultados que garanticen la calidad de los productos.

7.8.8. Los informes de resultados utilizados para la liberación de los productos y su comercialización deben ser firmados por profesionales autorizados por SENASICA, vigentes.

7.8.9. El laboratorio debe mantener muestras de retención de cada lote de producto terminado y conservarse cuando menos un año después de la fecha de caducidad del medicamento en su empaque final y almacenados en las condiciones indicadas en la etiqueta.

7.8.10. Las muestras de retención de las materias primas deberán conservarse cuando menos un año después de la caducidad del último lote de producto en el que se utilizó y almacenadas conforme a las condiciones indicadas en la etiqueta.

7.8.11. No se deben conservar muestras de retención de solventes, gases y agua, utilizados en la fabricación de productos químico, farmacéuticos o biológicos.

7.8.12. Las muestras de retención de los materiales de empaque primario y aquellos que contribuyan a la integridad del producto deben conservarse el mismo tiempo que la caducidad del último lote de producto en el que se utilizaron.

7.8.13. Se debe conservar muestra de retención de producto intermedio o producto a granel cuando alguna etapa de fabricación se realice en una instalación distinta al sitio de fabricación del medicamento.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.8.14. Control de Calidad de los insumos.

7.8.14.1. Previo a la recepción de cada insumo, se debe contar con criterios preestablecidos para su evaluación o análisis inicial, antes de poder ser utilizados en producción.

7.8.14.2. Los insumos, deben ser almacenados en cuarentena, hasta que hayan sido muestreados, analizados o evaluados y liberados por la Unidad de Calidad para su uso.

7.8.14.3. Se deben tomar muestras representativas de cada lote y partida.

7.8.14.4. Las muestras tomadas para la prueba de identidad se deben analizar individualmente.

7.8.14.5. El número de contenedores a muestrear y la cantidad de material tomado de cada contenedor, debe estar documentada, con base en criterios estadísticos de variabilidad del insumo, niveles de confianza, historial de calidad del proveedor, y la cantidad necesaria para los análisis y la muestra de retención requerida.

7.8.14.5.1. Se debe realizar el muestreo considerando lo siguiente:

- Los contenedores deben ser limpiados y/o sanitizados y/o desinfectados, para prevenir la introducción de contaminantes.

- Para el muestreo de insumos estériles, se debe utilizar instrumental estéril y técnicas asépticas de muestreo.

7.8.14.6. Los insumos rechazados, deben ser identificados y segregados para prevenir su uso en la fabricación.

7.8.14.7. Los insumos cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en cuarentena, para su re análisis o disposición final.

7.9. Liberación de producto terminado.

7.9.1. Sólo el área o departamento de control de calidad puede aprobar o rechazar un lote de producto.

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

7.9.3. Deben revisarse los procedimientos de producción, de acondicionamiento, los registros, los resultados analíticos, las etiquetas y demás documentación inherente al proceso, comprobando que cumplan con la especificación de proceso establecidas, conservando los registros para tal fin.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.10. Productos fuera de especificaciones.

7.10.1. Cuando un producto no es liberado por el área de control de calidad por incumplimiento de especificaciones, se debe identificar como “producto no conforme” y no será apto para su distribución y/o consumo hasta que sea reprocesado y liberado.

7.10.2. El área técnica correspondiente en colaboración con el área de control de calidad llevará a cabo los procedimientos para la detección de la no conformidad y para la resolución de esta.

7.10.3. En caso de ser aprobado y factible el reproceso del producto para corregir la desviación, se puede realizar y siempre debe existir la evidencia registrada de la actividad.

7.10.4. En caso de que productos, materias primas o materiales, que representen un riesgo zoonosológico, no puedan reprocesarse, se procederá a su destrucción de acuerdo con los lineamientos oficiales o de acuerdo con el procedimiento de destrucción de producto no conforme elaborado por la propia empresa.

7.11. Programa de evaluación de estabilidades

7.11.1. Para la comercialización de los productos, la estabilidad debe controlarse de acuerdo con un programa continuo apropiado que permita la detección de cualquier problema de estabilidad asociado con la formulación en el envase comercializado.

7.11.2. El objetivo de un programa para la medición de estabilidades debe ser el supervisar el producto durante su vida útil y determinar que mantiene sus características dentro de las especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento expresadas en las etiquetadas aprobadas por la autoridad oficial.

7.11.3. El programa de monitoreo de la estabilidad se debe describir en un protocolo escrito y los resultados se formalizarán en un informe. El equipo utilizado para el programa de estabilidad en curso debe ser calificado y mantenido de acuerdo con los principios de documentación de las buenas prácticas de manufactura.

El protocolo para un programa de monitoreo de estabilidades debe extenderse hasta el final del período de validez y debe incluir, entre otros, los siguientes parámetros:

- a) Número de lote (s) por resistencia y diferentes tamaños de lote, si corresponde
- b) Métodos de prueba físicos, químicos, microbiológicos y biológicos relevantes
- c) Criterios de aceptación
- d) Referencia a los métodos de prueba
- e) Descripción del sistema (s) de cierre del contenedor
- f) Intervalos de prueba (puntos de tiempo)



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

g) Descripción de las condiciones de almacenamiento basadas en normas, procedimientos o guías o recomendaciones oficiales o de organizaciones internacionales expertas en la materia

h) Otros parámetros aplicables específicos del producto.

7.11.4. El protocolo para el programa de medición de estabildades puede ser diferente del estudio de estabilidad inicial a largo plazo presentado en el expediente de autorización o registro oficial, siempre y cuando se justifique y documente en el proceso.

7.11.5. El número de lotes y la frecuencia de las pruebas deben proporcionar suficientes datos para ejecutar un análisis estadístico de tendencias. A menos que se justifique lo contrario, por lo menos un lote por año de producto fabricado con cada concentración y cada tipo de envase primario, si corresponde, debe incluirse en el programa de estabilidad (a menos que no se produzca ninguno durante ese año). En el caso de los productos en los que la vigilancia continua de la estabilidad normalmente requeriría pruebas con animales y no exista una alternativa adecuada, puede optarse por otras técnicas validadas; la frecuencia de las pruebas debe tener en cuenta un enfoque de riesgo-beneficio, siempre y cuando este científicamente justificado en el protocolo.

7.11.6. En ciertas situaciones, se deben incluir lotes adicionales en el programa de monitoreo de estabildades. Por ejemplo, un estudio de monitoreo de estabildades debe realizarse después de cualquier cambio significativo o desviación significativa del proceso. Cualquier operación de reelaboración, reprocesamiento o recuperación también debe considerarse para su inclusión.

7.11.7. Cuando los estudios de estabilidad se lleven a cabo en un lugar distinto del lugar de fabricación del producto a granel o terminado, deberá existir un acuerdo de confiabilidad por escrito, entre las partes interesadas.

7.11.8. Los resultados de los estudios de monitoreo de estabildades deben estar disponibles en el lugar de fabricación para su revisión o verificación oficial

7.11.9. Cualquier evento fuera de especificación o tendencias atípicas significativas deben ser investigadas, así mismo el posible impacto en los lotes en el mercado debe considerarse y se debe informar al SENASICA

7.11.10. Se debe escribir y mantener los todos los datos generados, incluidas las conclusiones provisionales del programa y estar sujeto a una revisión periódica.

7.12 Maquilas, Fabricantes Alternos y Análisis de control de calidad por contrato a terceros

7.12.1 La fabricación por maquila y el análisis del contrato deben definirse, acordarse y controlarse correctamente para evitar contratiempos que puedan dar lugar a un producto o trabajo de calidad no conforme. Debe existir un contrato escrito entre el Maquilado o contratante y maquilador o Aceptante del Contrato, que establezca claramente los deberes de cada parte. El contrato debe establecer claramente la forma en que la persona autorizada para liberar cada lote de producto a la venta ejerce su plena responsabilidad.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

- a. Debe mediar un contrato por escrito que cubra la fabricación y/o análisis dispuestos bajo contrato y cualquier acuerdo técnico hecho en conexión con él.
- b. Todos los acuerdos para la fabricación y el análisis contractuales, incluidos los cambios propuestos en los acuerdos técnicos o de otro tipo, deben estar alineados y cumplir con todas las especificaciones y condiciones de la autorización o registró oficial del producto motivo de convenio, sin que medie modificación alguna sin autorización oficial.

7.12.2. El maquilado debe evaluar la competencia del maquilador para llevar a cabo con éxito el trabajo requerido y garantizar mediante el contrato que se sigan los principios y las directrices de las BPM tal como se interpretan en este Manual.

7.12.3. El maquilado debe proporcionar al maquilador toda la información necesaria para llevar a cabo las operaciones contratadas correctamente de acuerdo con la autorización de comercialización y cualquier otro requisito legal.

7.12.4. El maquilado debe asegurarse de que el maquilador sea plenamente consciente de cualquier problema relacionado con el producto o el trabajo que pueda representar un peligro para sus instalaciones, equipos, personal, otros materiales u otros productos.

7.12.5. El maquilado debe asegurarse de que todos los productos y materiales procesados que le entregue al maquilador cumplan con sus especificaciones o que los productos hayan sido entregados por una persona autorizada.

7.12.6. El maquilador debe contar con locales y equipos adecuados, conocimiento y experiencia, y personal competente, así como todas las condiciones del presente manual que por el tipo de productos y procesos que maquila, le apliquen, para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo ordenado por el maquilado.

7.12.7. El maquilador debe asegurarse de que todos los productos o materiales entregados a él sean adecuados para el propósito previsto.

7.12.8. El maquilador no debe subcontratar o pasar a un tercero ninguno de los trabajos que se le encomiendan en virtud del contrato, sin la previa evaluación y aceptación de los acuerdos por parte del maquilado y del SENASICA. Los arreglos hechos entre el maquilador y cualquier tercero deben garantizar que la información de fabricación y analítica esté disponible de la misma manera para el maquilador y el maquilado.

7.12.9. El Contrato debe citar que el maquilador se debe abstener de realizar cualquier actividad que pueda afectar negativamente la calidad del producto fabricado y / o analizado para el maquilado.

7.12.10. Se debe formalizar un contrato entre el responsable del maquilado y el maquilador, que especifica sus responsabilidades respectivas relacionadas con la fabricación y el control del producto. Los aspectos técnicos del contrato deben ser elaborados por personas competentes técnicamente, con conocimientos en tecnología farmacéutica, análisis y buenas prácticas de manufactura. Todos los arreglos para la fabricación y el



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

análisis deben estar de acuerdo con la autorización de comercialización y ser acordados por ambas partes.

7.12.11. El contrato debe especificar la forma en que la persona autorizada que libera el lote para la venta asegura que cada lote ha sido fabricado y analizado para el cumplimiento de los requisitos de la autorización o registro oficial.

7.12.12. El contrato debe describir claramente quién es responsable de adquirir materiales, probar y liberar materiales, realizar controles de producción y calidad, incluidos los controles en proceso, y quién tendrá la responsabilidad del muestreo y el análisis. En el caso del análisis por contrato a terceros, el contrato debe indicar cuál de las partes será responsable de tomar muestras en las instalaciones del fabricante.

7.12.13. Los registros de manufactura, analíticos y de distribución y las muestras de referencia, deben guardarse o estar disponibles para el maquilado.

7.12.14. Todas las evidencias para evaluar la calidad de los productos, en el caso de quejas, inconformidades o defectos deben ser accesibles y en el contrato deberá especificarse el tratamiento o efecto que estos tendrán en términos de lo estipulado.

7.12.15. El contrato debe permitir que el maquilado evalúe o audite las instalaciones del maquilador.

7.12.16. Ambas partes, maquilado y maquilador, serán responsables solidarios ante las Autoridades oficiales competentes.

7.12.17. Para efectos de la certificación en buenas prácticas y acciones de vigilancia, la evaluación comprenderá tanto al maquilado como al maquilador, en todos los productos y procesos en general, conforme al contrato firmado por ambas partes.

8. CUARENTENA.

8.1. Es una medida que consiste en la observación y restricción de la movilización de los productos durante un periodo determinado, con el objeto de comprobar que cumple con los requisitos establecidos en sus especificaciones.

8.2. Todos los insumos deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción hasta que sea autorizado su uso por parte de control de calidad.

8.3. Mientras los productos se encuentren en cuarentena, deberán ser identificados como tales, hasta que estén autorizados.

8.4. Los productos terminados permanecerán en cuarentena, perfectamente identificados e inmovilizados, hasta obtener la aprobación de control de calidad para su distribución o comercialización. El establecimiento debe contar con un procedimiento interno en donde se especifique la metodología a seguir para aprobar el producto con fines de liberación de la cuarentena y el personal autorizado para ello.

8.5. Una vez obtenida la aprobación del área de control de calidad, ésta emitirá un documento autorizando la liberación del producto.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

9. DISTRIBUCIÓN.

9.1. Para la distribución del lote de producto terminado, éste deberá estar acompañado de un documento tal como la nota de entrega/lista de empaque o similar, indicando la fecha; nombre y la forma farmacéutica del medicamento o producto biológico; el número de lote; la fecha de caducidad; la cantidad suministrada; el nombre y domicilio del proveedor; el nombre y domicilio de entrega; las condiciones de transporte y de almacenamiento aplicables.

9.2. Se deben mantener los registros para que pueda conocerse la localización real del producto y su retiro en caso de ser necesario.

9.3. Para la distribución de los productos farmacéuticos y biológicos veterinarios, en el sitio o punto de entrega es necesario verificar:

- a) El origen y la validez del pedido de compra.
- b) Que los productos seleccionados para el embalaje correspondan a los del pedido de compra.
- c) Que el etiquetado sea impreso y en caso de uso de etiquetas, que estén bien colocadas y no sean fácilmente desprendibles.
- d) Que se identifiquen los lotes que van a cada destinatario.
- e) Que la información impresa en el material de embalaje corresponda al producto que contiene.

9.4. Para el transporte, sin menoscabo de lo establecido en las normas oficiales mexicanas y otras disposiciones complementarias, es necesario:

9.4.1. Que los vehículos sean inspeccionados para verificar que se encuentren en buenas condiciones mecánicas y sanitarias, conforme al numeral 5.3 de este manual.

9.4.2. Que se haga una verificación con respecto a cargas anteriores y que no representen un riesgo de contaminación de cualquier tipo, para la nueva carga.

9.4.3. Que cuando se requieran condiciones ambientales especiales, el contenedor del transporte debe proporcionarlas y es necesario su monitoreo, registro y verificación en inspecciones de rutina, con instrucciones precisas para el transportista.

9.4.4. Verificar que el conductor del transporte cuente con toda la documentación para la entrega de producto de acuerdo con el procedimiento elaborado y supervisado por el área responsable en la empresa.

9.4.5. Hay que asegurarse de que el cliente reciba los documentos inherentes al transporte de los productos, como es la guía de embarque o la guía aérea.

9.4.6. Que los productos sean transportados y manejados con el cuidado necesario por parte del transportista, para lo cual se requiere que al transportista se le brinden indicaciones claras y de la forma más sencilla posible; se deben conservar evidencias de la lectura y entrega de dichas indicaciones.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

9.4.7. Cuando Para transportar los productos se utilicen geles refrigerantes, se deberá contar con un expediente con los originales o copias de los certificados de calidad de los mismos, indicando los ingredientes y el tiempo/temperatura que garantizan durante el transporte.

9.4.8. Los productos deben empacarse de tal forma que se evite su contacto directo de los envases o empaques primarios y el gel refrigerante, evitando su congelación, sobre todo en productos biológicos. Así mismo se deberá cuidar que la temperatura sea homogénea en el contenedor de transporte.

9.4.9. Cuando el transporte se ejecute en camiones refrigerantes se deberán mantener registros de la temperatura previa a abrir la caja del camión para embarcar los productos y también al llegar al punto de destino o entrega, previo a su apertura.

9.4.10. Para el almacenamiento y transporte de los productos congelados, los termos para conservación en congelación, deben estar en buenas condiciones de limpieza y desinfección, en buen estado físico, sin golpes o abolladuras; las tapas externas y sus taponetes de poliestireno deben estar en perfecto estado y cerrar adecuadamente, para cumplir su función.

9.4.11. Las canastillas de los termos de conservación conteniendo los productos, deben de contar con un sistema de control e identificación individual para cada canastilla en cada uno de los embarques.

9.4.12. Se debe contar con un programa de sustitución de termos para congelación, considerando que su vida media es de máximo 10 años, a menos que el proveedor garantice por escrito otras condiciones.

9.4.13. El personal que maneje los productos que por su naturaleza requieren congelación durante su almacenamiento, distribución o transporte, debe estar capacitado y calificado para tal fin.

10. QUEJAS Y PRODUCTO EN DEVOLUCIÓN.

10.1. Los productos químico-farmacéuticos en devolución y que se encuentren dentro de la fecha de vigencia o caducidad, deben ser evaluados por el departamento de control de calidad. En el caso de biológicos no aplica la devolución por el alto riesgo que representa, cualquier procesamiento para atención de quejas o inconformidades deberá excluir este recurso.

10.2. Cualquier decisión adoptada referente a devolución, deberá ser registrada y aprobada por personal autorizado y la documentación anexa a los registros del lote.

10.3. Los productos devueltos, con fecha de caducidad vencida, deben ser destruidos mediante procedimientos oficialmente aprobados autorizados.

10.4. Los productos devueltos dentro de su plazo vigencia o caducidad, deberán ser reanalizados y conforme a los datos informados por el responsable del control de calidad, teniendo en cuenta la naturaleza del producto, las condiciones de almacenaje exigidas, sus



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

condiciones e historia, el tiempo transcurrido desde el envío al mercado, sufrirán los siguientes tratamientos:

- a) destrucción;
- b) procesamiento;
- c) re-embalaje;
- d) incorporación en otro granel de partida o lote siguiente.

10.5. En caso de tener la certeza de que la calidad del producto devuelto es satisfactoria, podrá considerarse su reventa, su re etiquetado o su inclusión en un lote subsiguiente dependiendo de su naturaleza y considerando cualquier condición especial de almacenamiento requerida, la condición en que se encuentra, su historial, y el tiempo transcurrido desde su liberación.

11. TRAZABILIDAD.

11.1. La trazabilidad de productos debe tener la capacidad de identificar la procedencia de los productos (una etapa anterior) y el destino del mismo (una etapa posterior) en cualquier fase de la cadena (de la producción a la distribución).

11.2. La trazabilidad de todos los lotes de producción debe ser debidamente documentada mediante registros, los cuales deben estar disponibles y ser fácilmente rastreables.

11.3. Se debe contar con copias de seguridad, cuando los registros se elaboran en formato electrónico, para evitar pérdida de datos.

11.4. Para mantener la trazabilidad de materias primas y otros insumos que serán utilizados en la producción y en el empaque de los productos, estos deben recibirse y almacenarse registrando el número del lote indicado por el proveedor, de manera que se pueda identificar en todo momento su ubicación.

11.5. En caso de que algún proveedor no identifique con un número de lote a sus productos, se puede crear un número único e inequívoco de identificación internamente para este fin; ya que, a través del mismo será posible, en cualquier momento, identificar y acceder a la nota fiscal de origen así como a sus datos relevantes.

11.6. Se deberá contar con un registro de proveedores establecidos por la empresa que permita monitorear las recepciones de los materiales e insumos.

11.7. Para la trazabilidad de producto terminado, todo movimiento de producto terminado, materia prima y/o insumo dentro y/o fuera de la planta debe registrarse con: nombre y/o código que aplique, producto terminado, materia prima y/o insumo, cantidad, número de lote, punto de origen y destino de este.

11.8. En el caso de existir reproceso, y este ser considerado como insumo, deberá seguir la misma práctica definida en el párrafo anterior.

11.9. Toda la producción debe tener posibilidad de ser rastreada a través del número del lote de producción.



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

12. RETIRO DE PRODUCTOS DEL MERCADO.

12.1. La decisión de cualquier retiro de producto se debe notificar inmediatamente a la Secretaría a través del SENASICA, proporcionando información que aporte causas y circunstancias que dieron origen al retiro, para su atención y seguimiento.

12.2. Debe existir un procedimiento para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva para aquellos que se tenga certeza o se sospeche que están fuera de especificaciones y/o pérdida de eficacia e inocuidad.

12.3. Debe designarse a una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, preferentemente adscrita al área de aseguramiento de calidad, que debe tener a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los departamentos de ventas y de administración.

12.4. Se debe determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente.

12.5. Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados.

12.6. Periódicamente debe efectuarse una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.

12.7. Deben darse instrucciones en el sentido de que los productos sujetos a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.

12.8. Se debe contar con registros de cada retiro que se realice. Los registros contarán por lo menos con la siguiente información:

- A) Fecha en que se detectó el incidente o problema.
- B) Causa del retiro.
- C) Producto involucrado (*Nombre y descripción*).
- D) Lote del producto involucrado.
- F) El lugar en donde fue distribuido en primer nivel.
- G) Cantidad del producto recuperado.
- H) Destino del producto recuperado (*temporal y final*).
- I) Medidas correctivas y preventivas.

13. ANEXO



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

ANEXO

GUÍA DE VERIFICACIÓN PARA EL CUMPLIMIENTO DE LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE PRODUCTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS Y BIOLÓGICOS PARA ANIMALES

NOMBRE DE LA EMPRESA:		EVALUACIÓN REALIZADA POR:			
FECHA DE LA EVALUACIÓN:					
DOMICILIO EVALUADO:					
N U M E R A L	PUNTOS A VERIFICAR	C U M P L E	N O C U M P L E	N O A P L I C A	OBSERVACIÓN (En caso de adjuntar documentos o alguna otra evidencia, enlistarlos en esta columna).
1.	SISTEMA DE CALIDAD (SC)				
1.1.	La definición y cumplimiento del SC en el establecimiento es responsabilidad de la alta dirección o administración superior del establecimiento, determinando y proporcionando los recursos apropiados, humanos, financieros, instalaciones y equipos adecuados, entre los principales elementos, para mejorar continuamente la efectividad y requiere de la participación y compromiso del personal de diferentes áreas y a todos los niveles, así como de sus proveedores.				
1.2.	La manufactura o fabricación de productos se debe llevar a cabo siguiendo un SC, soportado por una política de calidad y por un sistema de documentación diseñado, planificado, implantado, mantenido, supervisado y sometido a mejora continua, que permita que los productos puedan ser comercializados o suministrados una vez que hayan sido liberados, con los atributos de calidad e inocuidad apropiados.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

1.3.	Las responsabilidades del personal se deben documentar en el SC, especificándolas claramente, para todos los puestos y en todos los niveles del establecimiento.				
1.4.	Se deben tomar medidas necesarias y oportunas para que la fabricación, suministro, utilización de materias primas, materiales de acondicionamiento, y la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos, y que se verifique y documente que cada entrega proviene de la cadena de suministro aprobada.				
1.5.	Deben existir procedimientos técnicos de calidad para asegurar la gestión y buenas prácticas de las actividades subcontratadas o por maquila.				
1.6.	Deben existir medidas implantadas para la evaluación prospectiva de cambios planeados así como su aprobación previa a la implementación, considerando la notificación y aprobación por las autoridades regulatorias, en su caso.				
1.7.	Se debe establecer y mantener un estado de control de la ejecución del proceso y la calidad de los productos mediante medidas de monitoreo y los resultados de dichas medidas se deben tener en cuenta para la liberación de cada lote, para la detección e investigación de las desviaciones, y para llevar a cabo acciones correctivas y preventivas que permitan eliminar la recurrencia.				
1.8.	Deben establecerse procedimientos para la investigación de desviaciones, sospecha de defectos de productos u otro tipo de problemas, debiendo aplicarse un análisis de la causa raíz. En este análisis se debe determinar con base en los principios de gestión de riesgos. En los casos en los que la(s) causa(s) raíz no pueda(n) determinarse, debe considerarse la(s) causa(s) más probable(s), y abordar ésta(s).				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

	Debiendo, en todos los casos, identificarse y adoptarse acciones correctivas y/o preventivas adecuadas en respuesta a las averiguaciones realizadas. La efectividad de estas acciones debe monitorearse y evaluarse, en línea con los principios de gestión de riesgos de la calidad.				
1.9.	Ningún producto debe distribuirse, comercializarse o suministrarse sin que previamente una persona calificada haya aprobado que cada lote de fabricación se ha producido y controlado según los requisitos establecidos para su liberación y cualquier regulación oficial y propia del establecimiento, relativa a la producción, control y liberación de productos químicos farmacéuticos y biológicos para uso o consumo por animales.				
1.10.	Se deben adoptar medidas que garanticen que los productos se almacenan, distribuyen y comercializan de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante el periodo de vigencia.				
1.11.	Deben existir procedimientos de auto inspecciones y/o de auditorías de calidad para evaluar regularmente la eficacia y la aplicación del SC.				
1.12.	El SC debe englobar los conceptos básicos de buenas prácticas de manufactura, control y aseguramiento de calidad, los cuáles deben estar interrelacionados: bajo este esquema, el SC implementado en una planta elaboradora, debe garantizar la calidad y la inocuidad de sus productos.				
1.13.	Toda empresa debe disponer de áreas para el control de calidad, independientes del área de producción;				
	Los responsables de control de calidad deben reportar directamente a la administración superior del establecimiento y trabajar en estrecha coordinación.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

1.14.	<p>El control de calidad se debe caracterizar por la realización de procesos regulatorios a través de los cuales se pueda medir la calidad real, compararla con las regulaciones oficiales y procedimientos internos o especificaciones, mediante acciones de inspecciones y análisis o ensayos, para comprobar si una determinada materia prima, un producto semielaborado o un producto terminado, cumple con las especificaciones previamente establecidas.</p>				
1.15.	<p>El aseguramiento de calidad debe reflejar un sistema organizado de procedimientos bien definidos y entrelazados armónicamente; incluir todas aquellas acciones planificadas y sistemáticas que proporcionen confianza en que los lotes producidos cumplen determinados requisitos oficiales e internos de calidad, y que los factores que afectan la calidad de los productos, se evalúan y se controlan al realizar periódicamente revisiones y auditorías internas de calidad.</p>				
2.	DOCUMENTACIÓN				
2.1.	Soporte documental				
2.1.1.	<p>Cada establecimiento debe diseñar, implementar y mantener un sistema de documentación apropiado a su estructura organizacional y al tipo de productos que elaboren. El sistema documental puede ser impreso o en medios electrónicos</p>				
2.1.2.	<p>Las Buenas Prácticas de Manufactura están organizadas bajo el esquema de un SC, basado en documentación escrita claramente que evite errores propios de la comunicación oral y permite seguir la trazabilidad de los lotes.</p>				
2.1.3.	<p>La administración u organización de las actividades, así como la evidencia de su realización deben quedar plasmadas en un soporte documental, el cual debe permitir, realizar los procesos de manera estandarizada y mantener la rastreabilidad de todos los datos inherentes a la fabricación de cada lote producido.</p>				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

2.1.4.	El soporte documental debe ser planeado, organizado y controlado por un responsable del SC de la empresa.				
	El soporte documental debe incluir tanto los documentos del SC como los inherentes a los procesos de operación.				
	Toda la documentación debe estar libre de errores y disponible para el personal de acuerdo con su ámbito de competencia.				
2.2.	Elementos de la documentación.				
2.2.1.	La documentación del SC es presentada con un formato uniforme.				
2.2.2.	La documentación está escrita en idioma español.				
	Cuando los documentos están en dos idiomas o más, siempre se debe incluir la versión en español.				
	Los documentos deben redactarse de manera clara, utilizando un lenguaje sencillo que permite fácil comprensión, indicando el tipo y objetivo del documento.				
2.2.3.	Los documentos deben ostentar visiblemente los nombres, firmas y cargos de las personas que intervinieron en su elaboración, revisión y autorización.				
2.2.4.	Se debe contar con un sistema definido de control de cambios para gestionar y registrar cualquier modificación o cancelación de un documento o proceso.				
2.2.5.	Los documentos 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, o si no ha tenido cambios debe ratificarse, en ese caso debe establecerse una nueva vigencia.				
	O si no han tenido cambios debe ratificarse, en ese caso debe establecerse una nueva vigencia.				
2.2.6.	Los registros pueden ser requisitados a mano o por medios electrónicos				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

	Deben ser llenados en el momento que se ejecuta la acción, ya que son la evidencia de que la actividad fue realizada acorde a los lineamientos establecidos.				
2.2.7.	En el caso de que los registros sean llenados a mano, se debe utilizar tinta indeleble y no lápiz para evitar que se pierda la información por borrado.				
2.2.8.	Cualquier corrección realizada en un dato escrito de un documento debe firmarse y tacharse de tal forma que la corrección no impida la lectura del dato inicial.				
	Cuando sea necesario, habrá que indicar la causa de la corrección				
2.2.9.	En el caso de mantener los registros en medio electrónico, es decir, cuando se utilicen computadoras o equipos automatizados para capturar, procesar, registrar, informar, almacenar o recuperar los datos, debe asegurarse documentalmente la integridad y la confidencialidad de la entrada (acceso), registro, almacenamiento, transmisión y procesamiento de estos.				
2.2.10.	Para acceder o modificar los datos contenidos en medios electrónicos, debe autorizarse al personal por escrito, debiendo existir registro de las modificaciones o eliminaciones.				
	El acceso debe ser restringido por códigos u otros medios y el resultado del acceso y modificación de la información deberá ser corroborado en forma independiente.				
2.2.11.	La documentación mantenida electrónicamente debe estar protegida por copias en medios magnéticos, microfilmes, impresión en papel u otros elementos confiables. Es importante que durante el periodo de archivo los datos estén disponibles.				
2.3.	Elementos del soporte documental.				
	Los establecimientos deben contar como mínimo con los siguientes documentos:				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

2.3.1.	Manual de Gestión de Calidad: debe ser un documento maestro en el cual la organización especifique la política de calidad y los objetivos que apuntan al cumplimiento de dicha política, así como también, detalle el SC y describa las interrelaciones y las responsabilidades del personal autorizado para efectuar, gestionar o verificar el trabajo relacionado con la calidad de los productos incluidos en el Sistema.				
2.3.2.	Procedimientos de operación: deben describir de forma clara los pasos para iniciar, desarrollar y concluir una serie de actividades secuencialmente establecidas en cada uno de los procesos, que deben dar como resultado final un producto.				
	Estos documentos incluyen la asignación de responsabilidades y la descripción de las actividades que se realizan en forma correcta, con una secuencia lógica y que su aplicación sea sistemática, es decir, que toda persona, que lo aplique en el desempeño de sus actividades, lo haga siempre de la misma manera.				
2.3.3.	Instructivos: deben describir cómo se realiza cada tarea, de manera simple y secuencial; se circunscribirán a indicar o clarificar la forma de operar, utilizar o realizar alguna operación u actividad.				
2.3.4.	Registros: deben ser hojas de vaciado de datos, donde se registrará la información inherente al desarrollo de cada operación o actividad; los registros deben evidenciar la realización de cada una de las actividades y la aplicación práctica de los correspondientes lineamientos de un procedimiento o instructivo de operación.				
2.3.5.	Expedientes de autorización o registro oficial: La documentación de soporte que dio origen al permiso de la Secretaría a través del SENASICA, en la modalidad de registro o autorización, así como las actualizaciones o modificaciones correspondientes.				
2.4.	Difusión y control del soporte documental				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

2.4.1.	Se deben establecer acciones para difundir los procedimientos entre las áreas involucradas y a todos los niveles, tanto en áreas administrativas como operativas, conservando evidencias.				
2.4.2.	El responsable de SC mantendrá el control del soporte documental que implica su distribución, actualización, cambios de documentación, resguardo, integridad o eliminación de forma ordenada y debidamente registrada.				
2.4.3.	Se debe establecer un listado maestro de documentos fácilmente disponible, que identifique el estado de estos.				
2.4.4.	Se debe evitar la utilización de documentos invalidados u obsoletos. Éstos se deben retirar de todos los puntos de uso.				
	El original del documento obsoleto se debe mantener en un archivo histórico identificado				
2.4.5.	En general la documentación relativa a las BPM debe conservarse por lo menos 5 años.				
2.4.6.	Para los expedientes de producción, de cada lote fabricado la documentación se conservará por 5 años o un año posterior a su caducidad, utilizando el periodo que sea más largo.				
2.4.7.	Los expedientes con la información del registro o autorización oficial de los productos, deben conservarse mientras la autorización o registro sigue vigente. Puede considerarse aceptable la eliminación de cierta documentación cuando los datos se hayan reemplazado por un nuevo paquete completo de datos,				
	Por ejemplo, datos primarios para respaldar un informe de estabilidad o validación de algún proceso. Se debe documentar una justificación para ello y tener en cuenta los requisitos de conservación de la documentación de lote;				
	Por ejemplo, en el caso de datos de procesos de validación, los datos primarios acompañantes deben conservarse por un periodo al menos tan extenso como el de los registros de todos los lotes cuya liberación se apoya en ese ejercicio de validación.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

2.4.8.	Cualquier periodo de resguardo distinto al tiempo mencionado debe fundamentarse con base en las disposiciones oficiales aplicables.				
2.4.9.	Se debe contar con ediciones actualizadas de los documentos, en todos los sitios donde se efectúen operaciones esenciales para el desempeño del proceso.				
2.5.	Documentación de los procesos de operación				
	Los elementos mínimos de soporte documental de los procesos en las áreas de producción se indican a continuación, su contenido debe ser tomado como una base y no en forma limitativa, es decir, cada empresa de acuerdo con sus procesos y operaciones, elaborará todos los procedimientos, instructivos y registros necesarios para su organización, control, evaluación y mejora.				
2.5.1.	Deben existir por escrito una orden e instrucciones maestras de fabricación por cada producto y tamaño de lote a fabricar, estos documentos maestros servirán para generar los documentos de trabajo.				
2.5.2.	Debe existir un expediente de fabricación por cada lote de producto y debe contener la orden de producción y los protocolos de fabricación y de acondicionamiento, con el registro de las actividades.				
2.5.2.1.	El expediente de fabricación debe contener al menos lo siguiente:				
	a) Orden de producción.				
	b) Número de lote del producto.				
	c) Números de lotes y cantidades surtidas de todas las materias primas y los materiales incluidos en la fórmula.				
	d) Fechas y horas de inicio y término de las etapas más importantes de la producción.				
	e) Identificación mediante nombre, inicial o clave interna, de quién ejecutó la operación, esta información debe ser trazable a un registro de operadores y supervisores de las áreas de producción.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

	f) Registros de la supervisión.				
	g) Requisitos cualitativos y cuantitativos con los límites de aceptación y el registro respectivo de los controles en proceso, con los resultados obtenidos y las personas que lo realizan identificable por su nombre, iniciales o una clave.				
	h) Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de producción.				
	i) Cualquier desviación a las instrucciones de producción debe ser registrada, investigada y evaluada. La investigación debe ser concluida para la liberación del lote.				
	j) Las condiciones de almacenamiento y cualquier precaución especial de manipulación, cuando corresponda.				
	k) Cada expediente de producción debe estar firmado de conformidad por una persona calificada que asegure que el producto fue producido cumpliendo las BPM.				
2.5.3.	Debe existir una orden para el acondicionamiento para cada producto y por un tamaño de lote estimado, estos documentos maestros servirán para generar los documentos de trabajo.				
2.5.4.	Debe existir un expediente de acondicionamiento por cada lote de producto y debe contener las instrucciones y el registro de las actividades realizadas para el acondicionamiento.				
2.5.5.	El expediente de acondicionamiento se deberá integrar al expediente de fabricación del lote y debe contener al menos lo siguiente:				
	a) Orden e instrucciones de acondicionamiento.				
	b) Número de lote del producto.				
	c) Número de lote y cantidad del producto a granel.				
	d) Números de lote y cantidades de los materiales de envase y empaque.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

	e) La conciliación de materiales de envase y empaque para determinar la cantidad utilizada, la enviada a destrucción y los materiales devueltos.				
	f) Fecha y hora de inicio y término de las etapas del acondicionamiento.				
	g) Identificación de quién ejecutó la operación con la inicial del nombre y primer apellido, esta información debe ser trazable a un registro de operadores y supervisores de las áreas de acondicionamiento.				
	h) Registros de la supervisión.				
	i) Registro de los controles en proceso con los resultados obtenidos y las personas que lo realizaron identificable por su nombre, iniciales o una clave.				
	j) Rendimientos obtenidos durante las distintas etapas de acondicionamiento.				
	k) Cualquier desviación a las instrucciones de acondicionamiento debe ser registrada, investigada y evaluada. La investigación debe ser concluida para la liberación del lote.				
	l) Las condiciones de almacenamiento y cualquier precaución especial de manipulación, cuando corresponda.				
	m) La vida útil				
	n) Cada expediente de acondicionamiento debe estar firmado de conformidad por la persona calificada y asignada por la empresa para asegurar que el producto fue acondicionado cumpliendo las buenas prácticas de manufactura.				
2.6.	Materias primas y material de envasado				
2.6.1.	Las materias primas y material de envasado deben tener especificaciones que indiquen los criterios para su aceptación o rechazo al momento de su recepción,				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

	Debe haber instrucciones de embalaje formalmente autorizadas para cada producto, por tamaño y tipo de envase.				
2.6.2.	Las materias primas para la fabricación de productos químicos, farmacéuticos y biológicos deben ser sustancias que hayan sido elaboradas bajo las normas de las buenas prácticas de fabricación para garantizar su pureza, identidad y seguridad.				
2.6.3.	Toda materia prima que sea recibida para la fabricación de productos químicos, farmacéuticos y biológicos debe contar con hojas de seguridad y certificados de control de calidad.				
2.7.	Buenas prácticas de almacenamiento y distribución.				
2.7.1.	Recepción.				
2.7.1.1.	Debe haber procedimientos escritos para realizar la recepción, identificación, almacenamiento, control y manejo de todos los insumos que se utilizan en la fabricación de los productos.				
2.7.1.2.	A la recepción de insumos se debe revisar que cada contenedor o grupo de contenedores, estén íntegros e identificados con al menos: nombre, cantidad y número de lote.				
2.7.1.3.	Los insumos deben ser identificados para su almacenamiento indicando al menos la siguiente información:				
	a) El nombre y la denominación internacional, cuando aplique.				
	b) El número de lote interno.				
	c) Cantidad y número de contenedores.				
	D) El estatus.				
	e) La fecha de caducidad o de re-análisis				
2.7.1.4.	Cuando en un embarque se reciban diferentes lotes, cada lote debe ser considerado por separado para muestreo, análisis y liberación.				
2.7.2	Número de lote.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

2.7.2.1.	El número de lote debe ser utilizado para registrar el uso de cada insumo.				
2.7.2.2.	Cada lote debe ser identificado con su estatus: cuarentena, aprobado o rechazado.				
2.7.3.	Distribución.				
2.7.3.1.	Deben existir procedimientos de embalaje por tipo de producto, para su adecuada conservación durante el transporte, en particular para los productos termolábiles y frágiles se deben especificar las condiciones ambientales y de manejo, dependiendo de la naturaleza de los productos.				
2.7.3.2.	También deben tenerse procedimientos de operación para el control y manejo de los transportes y distribución de los productos terminados.				
2.7.3.3.	Es necesario contar con procedimientos que garanticen el control de la trazabilidad de los productos.				
2.8.	Proceso				
2.8.1.	Los fabricantes deben contar con un sistema de documentación compuesto por: especificaciones, fórmulas de fabricación, instrucciones de elaboración y acondicionamiento y todos aquellos procedimientos y protocolos relativos a las diferentes operaciones de manufactura que se realizan para la elaboración de productos químicos farmacéuticos o productos biológicos veterinarios.				
2.9.	Procedimiento y registro de productos liberados o retenidos y materias primas y productos caducados.				
2.9.1.	Se deben tener procedimientos y especificaciones de aceptación o rechazo del producto terminado.				
2.9.2.	En cuanto al control de calidad, debe existir un documento para el registro los resultados de los análisis y los criterios de aceptación o rechazo para cada lote de producción.				
2.9.3.	Se deben tener registros para la adecuada rastreabilidad de los lotes de producción.				

**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

2.9.4.	Deben existir procedimientos y registros que eviten el uso de insumos, materiales o materias primas que hayan caducado, así como criterios documentados para su control, almacenamiento, retiro y disposición final.				
2.9.5.	Queda prohibida la distribución, comercialización o suministro de productos químicos farmacéuticos o productos biológicos veterinarios caducados,				
	Debiendo contar con procedimientos para su resguardo, control, recolección o retiro y disposición final.				
2.9.6.	Los establecimientos deben contar con políticas que garanticen el monitoreo, control, recolección o retiro y disposición final de productos caducados, que incluyan todos los puntos de la cadena, desde el almacenamiento, distribución hasta la comercialización y suministro, estableciendo los rangos de responsabilidad en cada tramo y haciendo corresponsables a sus socios comerciales, maquiladores, distribuidores y comercializadores.				
2.10.	Quejas o reclamos.				
2.10.1.	Es necesario tener procedimientos impresos o electrónicos, para la atención de quejas o reclamos que debe incluir la designación de responsables, la obligatoriedad de atención, criterios de confirmación de quejas o desestimación,				
	Procedimientos de investigación y evaluación prospectiva y retrospectiva, mecanismos de identificación y aplicación de acciones correctivas y acciones preventivas, forma y tiempo de respuesta al cliente.				
2.10.2.	Los registros de reclamos o quejas deben revisarse periódicamente para detectar cualquier problema específico o recurrente que requiera atención y posiblemente el retiro de los productos comercialización.				
2.10.3.	En los casos que como parte de las acciones proceda el retiro de productos, deberá notificar a la Secretaría a través del SENASICA.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

2.11.	Equipos e instrumentos				
2.11.1.	Debe existir un inventario de equipos e instrumentos de pruebas que incluya la fechas de adquisición, puesta en operación, número de inventario.				
2.11.2.	El establecimiento debe contar con un croquis de ubicación de los equipos e instrumentos de prueba, de forma tal que reduzca al mínimo errores, confusión, contaminación de cualquier operación de producción o control.				
2.11.3.	El equipo de lavado y limpieza debe elegirse, ubicarse y usarse de tal forma que no sea fuente de contaminación				
2.11.4.	El equipo debe instalarse de tal forma que se evite cualquier riesgo de error o contaminación.				
2.11.5.	Deben existir procedimientos y registros para el manejo u operación, uso, mantenimiento y calibración, calificación o verificación, según corresponda, de los equipos e instrumentos necesarios para el proceso de manufactura, evitando que se ponga en riesgo la calidad de los productos.				
2.11.6.	Deben existir criterios documentados para clasificar de manera individual, si los equipos deben ser calibrados, verificación o calificación, de acuerdo con las normas y lineamientos técnicos nacionales e internacionales en la materia.				
2.11.7.	Los equipos e instrumentos de pruebas que estén fuera de operación o en mantenimiento, calibración o verificación, deberán rotularse.				
2.12.	Procedimientos operativos de limpieza, sanitización y desinfección				
2.12.1.	Se debe contar con un Programa Maestro de Limpieza, Sanitización y Desinfección que incluya como mínimo:				
	a) Instalaciones en sus diversas áreas				
	b) Equipos y maquinaria				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

	c) Transportes				
	d) El área de colección de desechos sólidos (basura)				
2.12.2.	Se debe tener un procedimiento para el manejo y control de los materiales utilizados para la limpieza, sanitización y/o desinfección.				
2.12.3.	Todas las instalaciones y edificios deben ser sujetos a instrucciones escritas para su limpieza, de acuerdo con la naturaleza de sus actividades y cuando aplique su sanitización y/o desinfección				
2.13.	Personal				
	El personal debe ser suficiente y con formación académica y habilidades o experiencia específica la cual debe demostrarse.				
2.13.1.	Se debe tener un procedimiento que considere:				
2.13.2.	Criterios de selección de personal de nuevo ingreso.				
2.13.3.	Criterios de capacitación de personal de nuevo ingreso				
2.13.4.	Programa de capacitación periódica del personal en general.				
2.13.5.	Evaluación y seguimiento de la capacitación realizada.				
3.	CALIFICACIÓN DEL PERSONAL				
3.1.	Capacitación del personal				
3.1.1.	Toda persona de nuevo ingreso debe recibir inducción general de las actividades del establecimiento y capacitación inductiva, en concordancia con el cargo, funciones y responsabilidades.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

3.1.2.	Se debe contar con programas de capacitación continua, los cuales deberán establecerse de forma anual o conforme a sus procedimientos internos, para el personal operativo en todas las áreas de la planta de producción, relacionadas con la responsabilidad de la actividad que desempeñe; las capacitaciones deben ser registradas, evaluadas y tener seguimiento y criterios de evaluación en cuanto a la eficacia de su realización.				
	Las capacitaciones deben ser registradas, evaluadas y tener seguimiento y criterios de evaluación en cuanto a la eficacia de su realización.				
3.1.3.	El área encargada de la administración de la capacitación debe mantener archivos del personal evidenciando su capacitación, estableciendo temporalidad de permanencia conforme a sus procedimientos internos.				
3.1.4.	La capacitación a todo el personal debe incluir como mínimo los siguientes tópicos:				
3.1.4.1.	Higiene personal.				
3.1.4.2.	Reglas de seguridad e higiene y limpieza.				
3.1.4.3.	Requisitos de conducta (comportamiento) de acuerdo a los principios, actividades, procesos que desempeñen y valores de la empresa.				
3.1.4.4.	Capacitación en el desempeño de la(s) actividad(es) bajo su responsabilidad.				
3.1.4.5.	Procedimientos del SC relacionados con su actividad.				
3.1.4.6.	Buenas Prácticas de Manufactura. Para el caso del personal administrativo debe recibir inducción general en Buenas Prácticas de Fabricación indistintamente.				
3.1.4.7.	Buenas Prácticas de Almacenamiento.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.	INSTALACIONES Y SERVICIOS				
4.1.	Instalaciones.				
4.1.1.	Los establecimientos deben ser de construcciones sólidas y de materiales que permitan su limpieza y/o sanitización y/o desinfección; mantenerse libres de polvo, insectos, plagas y facilitar su mantenimiento.				
	Así mismo, deben contar con paredes, techos, entradas con barreras físicas y área perimetral que evite la acumulación de polvo y suciedad y la entrada de fauna nociva y de contaminantes.				
4.1.2.	Las áreas deben estar bien delimitadas para cada proceso: almacenamiento; materias primas, material de envase y embalaje, producto terminado; pesaje, procesos de fabricación para las diversas formas farmacéuticas o productos biológicos, acondicionamiento, entre otros y esa distribución debe estar diseñada de tal forma que se eviten contaminaciones cruzadas en materiales y productos.				
4.1.3.	El diseño y ubicación de las áreas de producción, debe permitir que el flujo de personal, insumos, producto en proceso, producto terminado y desechos se efectúe en orden lógico y secuencial de acuerdo con el proceso de fabricación; evitando flujos cruzados, minimizando el riesgo de contaminación al producto y considerando los niveles de limpieza, sanitización y/o desinfección adecuados.				
4.1.4.	Debe disponerse de espacios para la distribución de los equipos, maniobras de flujo de materiales y personal, el libre acceso a la operación, la limpieza, desinfección, mantenimiento, control de fauna nociva y la inspección, procedimientos que deben estar debidamente documentados.				
4.1.5.	El ingreso de personal a las instalaciones o áreas debe controlarse de acuerdo con la naturaleza de las actividades que en ellas se realicen.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

4.1.6.	Las superficies interiores generales (paredes, pisos, techos) deben contar con acabados sanitarios, no presentar grietas y deben evitar la acumulación de polvo y suciedad, limpiarse, sanitizarse y/o desinfectarse con facilidad.				
4.1.7.	Las superficies interiores deben ser de colores claros con la finalidad de facilitar la inspección de su limpieza.				
4.1.8.	Todos los conductos en el piso deben ser abiertos, de poca profundidad y fáciles de limpiar, y estar conectados a los drenajes fuera del área de tal modo que se impida el ingreso de contaminantes microbianos.				
4.1.9.	Se deben evitar las tuberías de desagüe, a menos que sean esenciales, y no se deben instalar en las áreas de producción catalogadas como asépticas.				
4.1.10.	Las tuberías, los ductos y otros servicios deben instalarse de modo que no creen huecos, aberturas no selladas y superficies que son difíciles de limpiar. Se deben utilizar tuberías y accesorios sanitarios, y evitar las conexiones de rosca de las tuberías.				
4.1.10.1.	Las tuberías deben ser identificadas por colores de acuerdo al fluido que transporten; deben existir señalizaciones en diversas áreas de la planta, alusivas al código de colores. Como referencia consultar la norma correspondiente a: Colores y señales de seguridad e higiene, e identificación de riesgos por fluidos conducidos en tubería, emitida por la Secretaría del Trabajo y Previsión Social (STPS): NOM-026-STPS, en su versión vigente o su correspondiente.				
4.1.10.2.	Las tuberías deben identificar la dirección del flujo, naturaleza y riesgo. Las tuberías que están expuestas sobre tanques y áreas de proceso deben estar debidamente soportadas y no representar un riesgo para la inocuidad de los productos.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

4.1.11.	Los techos falsos deben ser sellados para evitar la contaminación proveniente de espacio vacío que queda arriba de ellos.				
4.1.12.	El establecimiento debe contar con iluminación natural o artificial de acuerdo a las necesidades del proceso. Como referencia la norma correspondiente a las condiciones de iluminación en los centros de trabajo emitida por la Secretaría del Trabajo y Previsión Social (STPS): NOM-025-STPS en su versión vigente o su correspondiente.				
4.1.13.	La iluminación, la temperatura, la humedad y la ventilación deben ser apropiadas y de tal manera que no afecten negativamente, directa o indirectamente a los productos durante su fabricación y almacenamiento, ni al correcto funcionamiento del equipo.				
4.1.14.	Preferentemente la iluminación debe ser artificial. En caso de haber ventanas, deben ser selladas, y no poderse abrir.				
4.1.15.	En las áreas asépticas la iluminación debe ser artificial y ser de tipo sanitario.				
4.1.16.	Las fuentes de luz artificial suspendidas o empotradas sobre cualquiera de las áreas de producción deben ser de material que impida su astillamiento y estar protegidas para evitar la contaminación de materias primas, producto o equipo en caso de ruptura.				
4.1.17.	El cableado y los elementos de las instalaciones eléctricas del techo, deben estar colocados de modo que se evite la acumulación de polvo o proliferación de insectos.				
4.1.18.	Las puertas de acceso de superficies lisas, de fácil limpieza, sin grietas o roturas y estar bien ajustadas a su marco; en el área de producción es deseable que cierren automáticamente, con un mecanismo que corte el paso del aire.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.1.19.	En el interior de la planta, tanto las puertas como sus marcos, deben ser de material anticorrosivo o mantenerse libres de corrosión, resistente a golpes y de fácil limpieza.				
4.1.20.	La iluminación, la calefacción, la ventilación y cuando sea necesario, el acondicionamiento de aire debe diseñarse de tal manera que se mantenga una temperatura y humedad relativa satisfactorias, reducir al mínimo la contaminación y tener en cuenta la comodidad del personal que trabaja con vestimenta protectora.				
4.1.21.	Las áreas de fabricación deben estar en buenas condiciones de mantenimiento y ser examinadas periódicamente para efectuar reparaciones cuándo y dónde sea necesario. Se tendrá especial cuidado en asegurar que las operaciones de reparación o mantenimiento no se realicen durante la fabricación y que la limpieza, la sanitización y/o desinfección, sean validadas antes de iniciar o reiniciar una producción.				
4.2.	Vías de acceso				
4.2.1.	Exteriores				
4.2.1.1.	Deben tener dimensiones que permitan la adecuada circulación de los vehículos y las personas; estar pavimentadas y mantenerse limpias.				
	Deben quedar proyectadas de manera que eviten la generación de polvo y contar con un declive para el escurrimiento del agua hacia coladeras o rejilla para facilitar el drenado, evitando encharcamientos e inundaciones en las instalaciones.				
4.2.2.	Acceso al interior de las áreas de producción.				
4.2.2.1.	El acceso debe ser restringido al personal autorizado.				
4.2.2.2.	La indumentaria necesaria para el acceso a las áreas de producción es:				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

	a) Uso de uniforme de colores claros, preferentemente blanco.				
	b) Uso de cofia y cubre boca.				
	c) Uso de zapatos con suela de goma (antiderrapante) y zapatones.				
4.2.2.3.	La indumentaria utilizada en áreas asépticas debe ser de materiales que minimicen la contaminación por partículas y tenga características de confort.				
4.2.2.4.	Se debe contar con un diagrama de flujos y movimientos en donde se cuide la circulación del personal y de los visitantes.				
4.2.2.5.	Como visitantes, el acceso a las áreas de producción es restringido y de preferencia se limitará a inspectores, auditores de calidad o verificadores.				
4.3.	Áreas de almacenamiento.				
4.3.1.	La infraestructura y el espacio físico de los almacenes deben responder a las necesidades de acuerdo con el volumen de productos manejados. Se deben tener suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de diversas categorías de insumos, materiales, materias primas y productos en diversas fases y estatus, separando materias primas, productos a granel y productos terminados, para cuarentena, rechazados, material de riesgo, elementos refrigerados, entre los principales.				
4.3.2.	Los productos controlados (grupo I) y sus principios activos farmacéuticos deben resguardarse bajo estrictas medidas de seguridad en sitios con acceso restringido.				
4.3.3.	Debe existir un área separada y segura para el almacenamiento de materiales de acondicionamiento.				
	Los materiales impresos para el acondicionamiento deben almacenarse en un área con acceso controlado y restringido, tales como etiquetas, instructivos o insertos, envases impresos.				
4.3.4.	Se deben tener áreas para el almacenamiento de los accesorios de los equipos de fabricación.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.3.5.	Se deben tener áreas o gabinetes específicos para guardar herramientas, sustancias o materiales requeridos para el mantenimiento de los equipos de fabricación, los cuales deben cumplir con las mismas condiciones sanitarias de acuerdo con el área en el que se encuentran.				
4.3.6.	El área de almacenamiento debe estar ubicada en un lugar donde se eviten riesgos de contaminación de insumos, materiales o de productos.				
4.3.7.	Los pisos, paredes y techos no deben afectar la calidad de los insumos y productos que se almacenen y deben permitir su fácil limpieza.				
4.3.8.	El espacio en el interior del almacén debe facilitar el movimiento del personal y de los productos. Si se utilizan divisiones, situar las paredes y las puertas de tal manera que faciliten el flujo. Se debe procurar que las operaciones se desarrollen de manera unidireccional.				
4.3.9.	Dependiendo de las características propias de las materias primas, deben almacenarse en un entorno de temperatura y humedad controladas, así como estar alejadas de la luz solar directa, conforme a las especificaciones de almacenamiento descritas en su ficha técnica, de tal forma que permitan mantener las características físicas, químicas, microbiológicas, farmacológicas, entre las principales.				
4.3.10.	La Iluminación deben garantizar condiciones sanas y confortables de trabajo,				
4.3.11.	En materia de ventilación, se debe asegurar los cambios de aire necesarios o permitir la circulación de aire.				
4.3.12.	La humedad relativa en general debe mantenerse entre 60% y 70% a fin de mantener las condiciones adecuadas para el almacenamiento de los productos y materias primas, a menos que las existan indicaciones formales y justificadas que impliquen otras condiciones.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

4.3.13.	Se consideran condiciones normales de almacenamiento, locales secos, bien ventilados y a temperaturas entre 2 °C y 25 °C, pudiendo variar, dependiendo de las condiciones climáticas, hasta 30 °C, a menos que las existan indicaciones formales y justificadas que impliquen otras condiciones.				
4.3.14.	Las materias primas en cuarentena, debidamente identificadas, almacenar en áreas físicas separadas de las materias primas a utilizar, hasta obtener la aprobación de control de calidad. Cuando el estado de cuarentena esté garantizado por el almacenamiento en áreas separadas, estas áreas deben estar claramente marcadas y su acceso restringido a personal autorizado. Cualquier sistema que reemplace a la cuarentena física debería demostrar seguridad equivalente.				
4.3.15.	Se deben tener áreas delimitadas y exclusivas para el almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados o devueltos, para cada uno de esos fines, evitando confusiones.				
4.3.16.	Los materiales o productos altamente reactivos deben almacenarse en áreas específicas y seguras.				
4.3.17.	Los materiales para etiquetado, empaques y embalajes pre impresos, son críticos para la conformidad de los productos químico farmacéuticos y biológicos, por lo que se debe garantizar su almacenamiento bajo estrictas medidas de seguridad.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

4.3.18.	Cuando se almacenen productos materias primas o materiales biológicos o biotecnológicos, o que por su naturaleza requieran condiciones de almacenamiento mediante temperatura y/o humedad controlada(s), se deben contar con cámaras refrigeradas o equipos adecuados, estableciendo procedimientos de bioseguridad y biocontención en los niveles correspondientes, para el adecuado manejo y para casos de incidentes o accidentes. La empresa debe tener procedimientos o instructivos de manejo y resguardo, que incluyan formatos o sistemas de registro para monitoreo y control de este tipo de condiciones. Estas áreas deben estar equipadas con sistemas para suministro alterno de energía.				
4.3.19.	Las sustancias tóxicas, inflamables, explosivas y corrosivas deben almacenarse de acuerdo con el tipo de sustancias, mantenerse con adecuada ventilación y contar equipo de seguridad a disponibilidad inmediata. Para la identificación y ubicación de estas sustancias es necesario seguir los lineamientos de la NOM-018-STPS en su versión vigente: Sistema armonizado para la identificación y comunicación de peligros y riesgos por sustancias químicas peligrosas en los centros de trabajo.				
4.4.	Áreas de fabricación.				
4.4.1.	Generales.				
4.4.1.1.	El tamaño y el número de áreas destinadas a la fabricación de productos químicos, farmacéuticos y biológicos, debe estar acorde a la capacidad de fabricación, los equipos, la diversidad de productos y el tipo de actividades que se realicen en cada una de ellas.				
4.4.1.2.	Las áreas y equipos deben ser localizados, diseñados, construidos, instalados y mantenidos en condiciones que permitan su correcta operación, limpieza y mantenimiento.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

4.4.1.3.	Las áreas de producción deben tener acabados sanitarios sin grietas ni fisuras, no utilizar materiales porosos; todos los servicios como son lámparas, tuberías, puntos de ventilación y extracción, alimentación de energía, deben ser contruidos de materiales que faciliten su limpieza y estar instalados para evitar acumulación de polvos y facilitar su limpieza.				
4.4.1.4.	Las áreas, equipos de fabricación y procesos deben contar con los sistemas críticos requeridos tales como: climatización HVAC, aire comprimido, agua para uso farmacéutico, vapor puro, entre los principales.				
4.4.1.5.	Las instalaciones de gases y fluidos deben estar identificados.				
4.4.1.6.	Las áreas de producción en las que se generen polvos por ejemplo muestreo, pesado, mezclado, deben contar con sistemas de extracción y colección de polvos que por su diseño eviten contaminación cruzada y al medio ambiente.				
4.4.1.7.	Cuando se trabaje con materiales y productos secos, se deben tener indicaciones y monitoreo para prevenir la generación y diseminación de polvo.				
4.4.1.8.	Las áreas, equipos de fabricación y sistemas críticos que impacten directamente en la calidad del producto deben ser calificados y validados.				
4.4.1.9.	Las operaciones de acondicionamiento deben realizarse en un área específica, diseñada y localizada de forma tal que el flujo de personal, insumos y producto en proceso evite contaminación, confusión y mezcla de productos e insumos.				
4.4.1.10.	Los equipos sensibles por ejemplo balanzas, deben estar en sitios capaces de contrarrestar vibraciones que afecten su buen funcionamiento.				
4.4.1.11.	Las áreas de producción no deben utilizarse como áreas de paso y estar libre de materiales y equipo que no estén involucrados en el proceso.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

4.4.2.	Área de productos estériles o asépticos.				
4.4.2.1.	El acceso a las áreas de producción aséptica debe ser restringido al personal operativo y contar con cuartos para el acceso de personal y para el cambio de ropa a indumentaria estéril.				
4.4.2.2.	Los vestidores se deben diseñar como esclusas y utilizarse para brindar una separación física entre las diferentes fases de cambio y minimizar así la contaminación microbiana y de partículas de la ropa de protección.				
4.4.2.3.	En las áreas limpias y asépticas, deberá estar presente solo la cantidad mínima de personal requerido.				
4.4.2.4.	La producción de preparaciones estériles se debe realizar en áreas asépticas, a las cuales sólo sea posible ingresar a través de esclusas para el personal y/o los equipos y materiales.				
4.4.2.5.	Se debe contar con suministro de aire filtrado para mantener una presión positiva y un flujo de aire de un grado más bajo, con respecto a las zonas circundantes, en todas las condiciones operativas.				
4.4.2.6.	Se debe establecer el monitoreo microbiológico de rutina y los puntos de muestreo deben estar soportados en estudios de validación de áreas.				
4.4.2.7.	Las operaciones críticas para la fabricación de productos estériles como la preparación de materiales, procesos de esterilización, despirogenado y llenado, deben realizarse en áreas controladas y separadas físicamente.				
4.4.2.8.	Todas las operaciones involucradas en el procesamiento aséptico deben contar con sistemas de suministros alternos de energía.				
4.4.2.9.	Se debe contar con áreas de siembra exclusiva para productos estériles				
4.4.3.	Áreas de productos biológicos y biotecnológicos.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

4.4.3.1.	La posesión y manejo de microorganismos clasificados como exóticos al país está restringido exclusivamente a laboratorios oficiales y para el caso de los causantes de enfermedades emergentes o reemergentes, para su posesión o manejo se deberá contar con la autorización de la Secretaría a través del SENASICA.				
4.4.3.2.	Cuando se elaboren productos biológicos o biotecnológicos, todas las áreas y etapas para su manufactura, deben ser separadas. Las instalaciones deben diseñarse de manera tal que controlen tanto el riesgo para el producto como para el medio ambiente, mediante áreas de contención, limpias, limpias/contenidas o controladas.				
4.4.3.3.	No debe llevarse a cabo ninguna actividad relacionada con pruebas de diagnóstico de enfermedades en áreas de manufactura de productos en especial en las de productos biológicos o biotecnológicos				
4.4.3.4.	Las instalaciones en que se fabrican productos biológicos y biotecnológicos estériles deben tener sistemas de ventilación completamente independientes de las otras áreas de fabricación para evitar la diseminación en el aire de microorganismos patógenos usados para la producción y la posibilidad de contaminación por otros tipos de virus y sustancias durante el proceso de producción.				
4.4.3.5.	Los planos de las instalaciones contenidas y/o limpias, deben describir el sistema de ventilación indicando los sitios de entradas y salidas, ubicación de filtros y en los expedientes de mantenimiento, deben estar a consulta las especificaciones de los filtros, el número de cambios de aire por hora y los gradientes de presión, mismos que serán monitoreados por el indicador de presión.				



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.4.3.6.	Las áreas dedicadas a la producción de biológicos o productos biotecnológicos que contengan agentes vivos o atenuados deben tener el nivel y procedimientos de biocontención adecuado; además de permitir la descontaminación mediante procesos respaldados en programas de validación.				
4.4.3.7.	Con la excepción de la mezcla y las operaciones de llenado posteriores, solo se debe manipular un agente biológico a la vez dentro de un área.				
4.4.3.8.	Se pueden colocar diferentes productos en diferentes biogeneradores, dentro de la misma área, siempre que no haya riesgo de contaminación cruzada accidental. Sin embargo, los organismos sujetos a requisitos especiales de contención deben estar en áreas exclusivamente dedicadas a dichos productos.				
4.4.3.9.	Las áreas de producción donde se manipulan agentes biológicos particularmente resistentes a la desinfección de iones (por ejemplo, bacterias, formadoras de esporas) deben separarse y dedicarse a ese propósito particular hasta que los agentes biológicos se hayan inactivado, mediante procedimientos documentados que hayan demostrado ser eficientes a través de su valoración.				
4.4.3.10.	Los lotes de siembra y los bancos celulares utilizados para la producción de sustancias biológicas deben almacenarse por separado de otros materiales.				
	El acceso a esos materiales estará restringido solo a personal autorizado.				
	Los agentes biológicos inactivados deben manipularse en áreas limpias.				
4.4.3.11.	Los agentes biológicos inactivados deben manipularse en áreas limpias. También se deben usar áreas limpias cuando se manipulen células no infectadas aislados de organismos multicelulares y, en su caso, medios filtrados esterilizados.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.4.3.12.	Las áreas, equipos, materiales y utensilios utilizados deberán someterse a un proceso de inactivación previamente validado.				
	Se deben tomar medidas precautorias para evitar contaminación del sistema de drenaje con efluentes que contengan agentes infecciosos.				
4.4.3.13.	Otras operaciones en las que se manipulen agentes biológicos vivos deben estar contenidas, separadas en especial de las operaciones de producción si ambas se llevan a cabo en el mismo edificio. El nivel de contención debe depender de la patogenicidad del agente biológico.				
4.4.3.14.	Durante la jornada de trabajo el personal no deberá pasar de las áreas donde se manejan microorganismos o animales a otras áreas, a menos que existan medidas de descontaminación efectivas, incluyendo el cambio completo de indumentaria y calzado.				
4.4.3.15	No deben ingresar personas ajenas a las áreas de producción, excepto para propósitos esenciales y, en este último caso, deberán estar provistas de ropa protectora esterilizada.				
4.4.3.16.	La empresa debe contar con procedimientos que garanticen medidas adecuadas para evitar que los agentes biológicos sean llevados fuera de la planta de fabricación por personal que pudiera actuar como medio de transporte.				
4.4.3.17.	Cuando se realice fabricación por campaña la disposición, diseño y materiales de construcción de las áreas deben permitir la descontaminación eficaz entre campañas mediante métodos documentados y validados.				
4.4.3.18.	Las áreas utilizadas para el procesamiento de materiales biológicos, de tejidos y de cultivos celulares deben estar separadas de otras actividades consideradas de menor riesgo.				
4.4.3.19.	Deben existir procedimientos en los que se establezcan las acciones previstas en caso de exposición accidental o derrame del material biológico.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.4.3.20.	El sistema de aire acondicionado y calefacción, incluyendo las unidades manejadoras de aire, debe ser diseñado, construido y mantenido para minimizar los riesgos de contaminación cruzada entre las diferentes áreas de fabricación.				
4.4.3.21.	Los agentes biológicos vivos deben manejarse en áreas contenidas. El nivel de contención debe depender de la patogenicidad del microorganismo y del nivel de bioseguridad que corresponda. Cuando se manejen microorganismos con nivel de bioseguridad 1 y 2, podrá recircularse el aire considerando el uso de gabinetes de bioseguridad y con base en una valoración de riesgos. Para el caso de microorganismos de un nivel de bioseguridad mayor a 2, no se podrá recircular el aire y deberá ser previamente tratado, a través de filtros HEPA, antes de su expulsión al exterior, el desempeño de estos filtros deberá ser verificado periódicamente.				
4.4.3.22.	Las áreas, equipos, materiales y utensilios utilizados deberán someterse a un proceso de inactivación validado. Deberán tomar medidas precautorias para evitar contaminación del sistema de drenaje con efluentes que contengan agentes infecciosos.				
4.4.3.23.	Los sistemas de canalización, las válvulas y los filtros de venteo, se deben diseñar de tal forma que faciliten su monitoreo continuo, limpieza, descontaminación, mantenimiento y en su caso, esterilización. De preferencia deben contar con sistemas de limpieza y esterilización en sitio.				
4.4.3.24.	Cuando los procesos de producción no se realicen en sistemas cerrados y se requiera la adición de suplementos, medios, buffers, gases, entre otros, se deberán establecer las medidas para evitar la contaminación del producto y del medio ambiente, las cuales deben estar basadas en una valoración del riesgo.				
4.4.3.25.	El equipo utilizado durante el manejo de los organismos vivos debe ser diseñado de forma que mantenga los cultivos en estado puro y libre de contaminación.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.4.3.26.	Las instalaciones de contención deben desinfectarse facialmente y tener las siguientes características:				
	a) No debe haber venteo directo al exterior				
	b) En ventilación con aire a presión negativa, el aire debe extraerse a través de filtros HEPA y no recircularse excepto en la misma área. El reciclado de aire entre áreas puede permitirse siempre y cuando pase por dos filtros HEPA de escape, el primero de los cuales se debe monitorear continuamente para la integridad, así mismo deben existir medidas adecuadas para la ventilación segura del aire de escape en caso de que este filtro falle.				
	c) deben tener un sistema de recolección y desinfección de efluentes líquidos, incluido el condensado contaminado de esterilizadores, biogeneradores, etc. Todos los desechos sólidos, incluidos los cadáveres de animales deben desinfectarse, esterilizarse o incinerarse según corresponda. Los filtros contaminados deben esterilizarse usando un método que demuestre ser seguro;				
	d) Los vestidores deben estar diseñados y utilizados como esclusas de aire, y equipados con instalaciones de lavado y ducha, cuando así corresponda. Los diferenciales de presión de aire deberían ser tales que no haya flujo de aire entre el área de trabajo y el ambiente externo o el riesgo de contaminación de la ropa externa que se use fuera del área.				
	e) Debe haber un sistema de bloqueo de aire que esté construido de modo que no haya flujo de aire contaminado entre el área de trabajo y el entorno externo o el riesgo de contaminación del equipo dentro de la cerradura. El bloqueo de aire debe ser de un tamaño que permita la descontaminación efectiva de la superficie de los materiales que pasan a través de él. Se debe tener un dispositivo de sincronización en el enclavamiento de la puerta para permitir suficiente tiempo para que el proceso de descontaminación sea efectivo.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

	f) en los casos que se considere conveniente es factible contar con una barrera de autoclave de doble puerta para la eliminación segura de materiales de desecho y la introducción de artículos estériles.				
4.4.4.	Bioterio				
4.4.4.1.	El bioterio debe contar con autorización de la Secretaría a través del SENASICA.				
4.4.4.2.	En caso de no contar con bioterio propio, los animales utilizados para pruebas o procesos deberán provenir de bioterios autorizados por la Secretaría a través del SENASICA,				
4.4.4.3.	Las instalaciones de bioterio deben estar separadas del resto de la planta de manufactura, deben estar provistas de sistemas de aire independiente y el área de acceso de animales debe de ser exclusiva para tal fin.				
4.4.4.4.	El diseño y construcción de las instalaciones del Bioterio donde se alojan los animales utilizados para el control de calidad que impliquen el uso de gentes biológicos patógenos, deben garantizar la contención de estos y contar con procedimientos documentados y validados para tal fin.				
4.4.4.5.	Los animales, los agentes biológicos y las pruebas llevadas a cabo deben contar con un sistema que incluya procedimientos de identificación, monitoreo y control para evitar cualquier riesgo de confusión y para controlar todos los riesgos posibles.				
4.5.	Servicio de agua				
4.5.1.	El sistema de generación, almacenamiento y distribución de agua para uso farmacéutico debe ser diseñado, construido y mantenido para asegurar la calidad el agua, de acuerdo con la FEUM.				
4.5.2	Los sistemas de agua deben calificarse conforme a la FEUM y sus suplementos				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.5.3	La calidad el agua usada en producción debe cumplir con lo establecido en la FEUM y sus suplementos.				
4.5.4.	La calidad del agua varía de acuerdo con cada forma farmacéutica y debe cumplir con sus correspondientes especificaciones y de acuerdo con lo establecido en la FEUM				
4.5.5	Las aguas residuales que puedan contener microorganismos patógenos deben ser descontaminadas previo a su tratamiento y disposición final.				
4.5.6.	Debe contarse con programas, procedimientos y registros adecuados de controles fisicoquímicos y microbiológicos del agua de calidad farmacéutica y de agua potable.				
4.6.	Sanitarios, vestidores, regaderas y áreas auxiliares				
4.6.1.	Los servicios de sanitarios, vestidores y regaderas, no deben tener comunicación directa con el área de producción. Para su ingreso y egreso debe contarse con protocolos que eviten riesgos de contaminación.				
4.6.2.	Cuando trabaje personal de ambos sexos, preferentemente se destinarán áreas de baños y vestidores separadas para cada uno y deben brindar privacidad en todo momento estar bien ventilados e iluminados.				
4.6.3.	Las áreas de servicio sanitario, deben contar por lo menos con lo siguiente:				
4.6.4.	Rótulos o ilustraciones en donde se promueva la higiene personal, haciendo hincapié en el lavado de manos antes y después del uso de los sanitarios;				
4.6.5.	Agua potable, retrete y para el baño de hombres mingitorio;				
4.6.6.	Lavabo para el lavado de manos que podrá ser de accionamiento manual o automático y contar permanentemente con agua fría y/o caliente y jabón: para el secado de manos se pueden tener toallas desechables o un secador de aire de accionamiento automático.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

4.6.7.	4.6.7. En el área externa, debe haber depósitos para la basura y el procedimiento de limpieza de los mismos. Deben tener tapa con mecanismo que evite el contacto directo con las manos y ser de un material que permita su fácil limpieza.				
4.6.8.	En el área de los retretes, debe haber papel higiénico suficiente				
4.6.9.	Las regaderas para el aseo personal, deben contar con agua caliente y fría.				
4.6.10.	En el caso de vestidores, éstos deben contar con casilleros suficientes con base en la cantidad de las personas y deben tener supervisiones continuas para verificar que se mantengan ordenados y no se utilicen para el resguardo de alimentos perecederos; los artículos de uso personal como ropa, calzado, cepillos, etc., deben permanecer en los armarios y no pasar a las áreas de producción.				
4.6.11.	Cuando las puertas de salida del área de sanitarios conecten hacia el interior de la planta de producción, en especial con áreas asépticas, no deberán tener manijas y deben cerrar automáticamente o contar con un mecanismo que corte el paso del aire, a menos que cuenten con otras medidas de mitigación de la conminación, demuestren ser efectivas.				
4.6.12.	Los drenajes de estas áreas serán independientes de las áreas de producción. Las instalaciones deben estar provistas de tubería debidamente equipada con los sifones para llevar las aguas residuales a los tubos de desagüe.				
4.6.13.	Deben existir procedimientos y registros para mantener limpieza, orden y sanitización de instalaciones y mobiliario en las áreas.				
4.6.14.	En caso de contar con talleres de mantenimiento estar separados de las áreas de producción.				
4.6.15.	Los utensilios, materiales y herramientas usadas para mantenimiento deben destinarse para tal fin, preferentemente y deben guardar en armarios o cuartos reservados para ese tipo de implementos.				

**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

4.7.	Comedor				
	En caso de contar con un área donde el personal que labore en el establecimiento pueda consumir alimentos, en el horario estipulado para ello:				
4.7.1.	Debe estar completamente separado del resto de las áreas y ser lo suficientemente amplia para facilitar el movimiento del personal que la utiliza.				
4.7.2.	Las instalaciones y mobiliario deben mantenerse limpios y en buen estado.				
4.7.3.	Los depósitos de basura deben tener tapa con mecanismo que evite el contacto directo con las manos y ser de un material que permita su fácil limpieza.				
5.	LIMPIEZA, HIGIENE Y CONTROL DE FAUNA				
5.1.	Generalidades				
5.1.1.	Todo proceso de manufactura debe tener procedimientos de limpieza, higiene y sanitización y/o desinfección que abarcan al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección, y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto.				
5.1.2.	Todas las posibles fuentes de contaminación deben ser eliminadas mediante un programa de higiene, sanitización y/o desinfección; se deben tener procedimientos escritos que consideren todos los elementos que puedan constituir una fuente de contaminación, su forma de eliminación y su control.				
5.2.	Higiene del personal				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

	Deben establecerse programas detallados de higiene y adaptarse a las diferentes necesidades dentro de la planta de producción, Deben incluir procedimientos relacionados con la salud, las prácticas de higiene y la vestimenta del personal. Estos procedimientos deben ser comprendidos y seguidos de manera muy estricta por cada persona cuyos deberes lo lleven a las áreas de producción y control. Los programas de higiene deben ser promovidos por la gerencia y contemplarse como parte de los programas de captación.				
	La empresa debe establecer:				
5.2.1.	Exámenes médicos de admisión, periódicos y especiales que deberán ser dirigidos a los trabajadores que estén expuestos a sustancias o agentes físicos o químicos peligrosos, según los criterios establecidos por la autoridad oficial competente.				
5.2.2.	Controles de enfermedades, lesiones y alergias específicas, cuando por la naturaleza de los productos aplique.				
5.2.3.	Programa de vacunación, cuando por la naturaleza de las actividades aplique.				
5.2.4.	La empresa debe llevar a cabo programas de control microbiológico de manos y otras superficies vivas, según aplique a las áreas de desempeño de las personas.				
5.2.5.	El personal que padezca o se sospeche tenga alguna enfermedad o heridas abiertas, que pudiese ser un posible foco de contaminación a personas o a los productos, no podrá trabajar en el área de manejo o elaboración de estos hasta que el médico lo indique por escrito.				
5.2.6.	En caso de que durante la jornada sufran cortadas o heridas, éstas deben enjuagarse con agua potable, desinfectarse y cubrirse apropiadamente con un material sanitario; antes de reingresar al área de fabricación, un médico debe aprobar el reingreso por escrito y corroborar si las heridas pueden cubrirse con algún material impermeable.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

5.2.7.	Las indicaciones para el personal que entra en contacto con el producto son:				
	A) Baño diario.				
	B) El cabello debe mantenerse limpio y protegido mediante el uso de cofia o gorro.				
	C) No es permitido el uso de bigotes o barba.				
	D) Las patillas deben mantenerse limpias y recortadas.				
	E) Mantener las uñas cortas, limpias, libres de esmalte o restos este. No utilizar uñas y pestañas postizas.				
	F) No permitir el uso de maquillaje o cualquier otro tipo de cosmético.				
	G) El personal que use gafas o lentes de contacto deben estar instruidos para que estén atentos en no dejar caer estos objetos en los productos.				
	H) Lavar y sanitizar las manos antes de iniciar el trabajo, después de cada ausencia de este, después de ir al baño y en cualquier momento durante la jornada cuando puedan estar sucias o contaminadas. Se debe contar con un instructivo para el correcto lavado y sanitización de las manos				
	I) Evitar estornudar y/o toser sobre el producto.				
5.2.8.	En el área de manufactura:				
	a) Se debe prohibir la entrada de alimentos, golosinas y bebidas en los lugares de operaciones.				
	b) No se debe portar objetos como aretes, anillos, pulseras, relojes, collares u otros que puedan contaminar el producto;				
	c) En caso de plumas, lapiceros, termómetros, lentes, y otros utensilios de trabajo, deberán asegurarse de tal manera que no representen un riesgo de contaminación al producto.				
	d) Queda prohibido escupir y fumar.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

	e) Mascar, comer o beber sólo podrá hacerse en áreas establecidas y señalizadas para dichas actividades.				
5.2.9.	Ropa de trabajo y equipo de protección.				
5.2.9.1.	La empresa debe contar con procedimientos e instructivos para garantice que las prendas y equipo cumplen sus funciones de proteger al personal y evitar la contaminación de los insumos y productos				
5.2.9.2.	El personal debe usar ropa y calzado cerrado, íntegro, limpio, y apropiado al tipo de trabajo que desarrolla.				
5.2.9.3.	Los empleados al comienzo de las operaciones, deben cambiarse la ropa de calle por uniformes o vestimentas limpias, incluido el calzado.				
5.2.9.4.	Para acceder a diversas áreas de producción, el personal debe utilizar la indumentaria y los materiales de protección que sean requeridos.				
5.2.9.5.	Si fuesen usados tapones para los oídos, éstos deben estar atados por un cordón por detrás del cuello.				
5.2.10.	Reglas de higiene para los visitantes.				
	Se consideran visitantes todas las personas que no pertenecen a las áreas o sectores donde se manejan los ingredientes o productos. La empresa debe contar con un procedimiento de conducta, vestuario y equipo para los visitantes. Así como el registro en donde se declare la procedencia, fecha, hora de entrada y de salida, firma, asunto, área o persona a la que visita y el motivo de la visita.				
5.3.	Limpieza, sanitización y/o desinfección de instalaciones, equipos y materiales.				
5.3.1.	Generales				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

5.3.1.1.	Se debe contar con programas escritos de limpieza, sanitización y/o desinfección. Estos programas deben incluir procedimientos comprobados aplicados a instalaciones y los equipos; normas de calidad para el agua; instrucciones referentes a la higiene en la fabricación y manipulación de productos e instrucciones relacionadas con la salud, prácticas higiénicas, vestimenta del personal, así como procedimientos de disposición de materiales desechados y residuos no utilizables.				
5.3.1.2.	Las actividades de limpieza, sanitización y/o desinfección deben realizarse conforme al plan maestro, el cual, debe contener como mínimo:				
	A) La frecuencia de ejecución (calendario).				
	B) Los métodos y los materiales utilizados y autorizados.				
	C) Los responsables de ejecución y supervisión.				
5.3.1.3.	El monitoreo de los programas de limpieza, sanitización y/o desinfección deben ser debidamente documentados.				
5.3.1.4.	La limpieza puede efectuarse, usando combinada o separadamente métodos físicos (mecánicos) y químicos. El calor es un factor adicional importante en el uso de ambos métodos; por lo cual, es necesario seleccionar las temperaturas requeridas de acuerdo con los detergentes que se usen y las superficies que se limpien.				
5.3.1.5.	Se debe disponer de un área debidamente señalizada y exclusiva para almacenar los detergentes, sanitizantes y desinfectantes, así como el material y equipo debidamente identificado necesario para la limpieza y desinfección. El área se mantendrá cerrada y los materiales sólo se podrán utilizar por personal autorizado y capacitado.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

5.3.1.6.	Todo personal que ejecute los procedimientos de limpieza, sanitización y/o desinfección debe estar capacitado y de preferencia debe ser independiente del área de producción. Debe existir un supervisor, quién debe tener pleno conocimiento de la importancia de la contaminación y de los riesgos para salud.				
5.3.1.7.	Debe existir un área exclusiva para el lavado de equipo, materiales y utensilios utilizados en la elaboración de los productos. Las tinas o trajas de lavado deben tener un tamaño que permita el fácil lavado del equipo, materiales y utensilios; deben permitir una buena circulación del agua y limpiarse fácilmente.				
5.3.1.8.	Las sustancias utilizadas para la limpieza, la sanitización y/o desinfección, deben conservar su etiqueta original o en su defecto se deben rotular con una etiqueta clara y visible para su correcta identificación.				
5.3.1.9	Se debe tener especial cuidado con el uso de materiales abrasivos para que no alteren las características de las superficies que entran en contacto con ellos y para evitar que fragmentos de cepillos, raspadores y otros materiales de limpieza contaminen los productos.				
5.3.1.10.	No se puede usar esponjas de metal, tejidos de acero u otros materiales abrasivos que pudiesen soltar partículas.				
5.3.1.11.	Todos los utensilios de limpieza deben mantenerse en estaciones de limpieza, sin que entren en contacto con el suelo. Las estaciones deben estar identificadas, limpias, ordenadas y ser exclusivas para tal fin.				
5.3.1.12.	Los implementos de limpieza no deben desprender partículas y debe realizarse la evaluación periódica de su buen estado; los implementos que presenten cerdas flojas o desgastadas deben descartarse y sustituirse inmediatamente.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

5.3.1.13.	Inmediatamente después de terminar la jornada de trabajo y cuantas veces sea necesario debe limpiarse rigurosamente el suelo, las estructuras de apoyo y las paredes de las áreas de manejo de los productos.				
5.3.1.14.	Las operaciones de lavado y sopleado se deben establecer o referenciar en las instrucciones de producción y controlarse.				
5.3.2.	Validación de la limpieza				
5.3.2.1.	Se debe realizar la validación de limpieza con el objetivo de demostrar la efectividad de los procedimientos de limpieza.				
5.3.2.2.	Se deben validar los procedimientos de limpieza de las superficies que estén en contacto con el producto.				
5.3.2.3.	Si varios productos son procesados en el mismo equipo, y éste utiliza el mismo procedimiento de limpieza, 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 con base en una combinación de la concentración y toxicidad.				
5.3.2.4.	Cuando el método de limpieza incluya procesos de sanitización, desinfección, esterilización y/o descontaminación, éstos deberán validarse.				
5.3.2.5.	Las interacciones entre los diferentes agentes sanitizantes y desinfectantes deben ser evaluadas y ser incluidas en la validación				
5.3.2.6.	Los métodos de limpieza deben ser acordes a la naturaleza de los productos				
5.3.2.7.	La validación de limpieza debe realizarse en tres aplicaciones consecutivas del procedimiento de limpieza con resultados satisfactorios.				
5.3.2.8.	La vigencia de la limpieza de los equipos de fabricación, accesorios, utensilios y todas las tuberías debe establecerse con base en los resultados de la validación				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

5.3.2.9.	Se debe contar con un programa para el uso de sanitizantes y desinfectantes el cual debe incluir un agente esporicida.				
5.3.3.	Sanitización y desinfección de áreas asépticas.				
5.3.3.1.	Las áreas para procesos asépticos deben limpiarse, sanitizarse y desinfectarse en forma completa y con frecuencia.				
5.3.3.2.	Se debe contar con procedimientos y programas periódicos, documentados para limpieza, sanitización y desinfección de dichas áreas, con el visto bueno o aprobación del área de control de calidad.				
5.3.3.3.	La fumigación de las áreas asépticas puede implementarse para reducir la contaminación microbiológica en los lugares inaccesibles.				
5.3.3.4.	Durante las operaciones, se deben realizar controles ambientales, a intervalos preestablecidos, y medir el conteo microbiano del aire y de las superficies. Los resultados obtenidos deben revisarse y evaluarse para verificar que el ambiente se encuentre dentro de las especificaciones requeridas.				
5.3.3.5.	Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. A veces es conveniente efectuar controles adicionales, aun cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ejemplo después de la comprobación de los sistemas, de la esterilización y de la fumigación.				
5.3.3.6.	El enjuague final de los equipos, accesorios y utensilios que estén en contacto con el producto debe realizarse con agua des ionizada estéril o grado inyectable.				
5.4.	Limpieza, sanitización y desinfección de transportes.				
5.4.1.	Para los vehículos de transporte, el establecimiento debe contar con procedimientos y registros de limpieza, sanitización y cuando por la naturaleza de los insumos aplique, debe incluir la desinfección, con la finalidad principal de evitar del producto transportado.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

5.4.2.	Las sustancias utilizadas para la limpieza y sanitización deben ser autorizadas para que no representen un riesgo para la salud.				
5.4.3.	Las zonas para lavado, sanitización y desinfección de vehículos de transporte deben reunir condiciones de diseño y construcción de tal forma que eviten acumulación de agua y suciedad				
5.4.4.	El espacio destinado debe estar bien delimitado y ser suficiente para realizar la operación adecuadamente.				
5.4.5.	El piso del sitio o local donde se lleve a cabo el proceso debe ser impermeable, homogéneo y libre de fisuras; con pendiente hacia el drenaje para evitar encharcamiento y con características que permitan su fácil limpieza. Para evitar el desgaste por el uso y erosión por agua, debe implementarse un plan de mantenimiento de ese sitio o local.				
5.4.6.	Como evidencia de la limpieza y/o sanitización y/o desinfección, se extenderá una constancia o documento equivalente, firmada por el responsable del área; una copia u original de dicha constancia o documento equivalente, acompañara al vehículo hasta la última de las entregas, es decir, a su destino final.				
5.5.	Manejo de basura y desechos.				
5.5.1.	Las áreas donde se guardan temporalmente los desperdicios deben ser exclusivas, aisladas y deben estar debidamente identificadas.				
5.5.2.	El área central de colección de basura debe tener construcción sanitaria que facilite la limpieza evitando acumulación de residuos y malos olores				
5.5.3.	Los recipientes de basura en los establecimientos deben estar convenientemente ubicados tapados e identificados. Es necesario especificar naturaleza y estado físico de los desechos (se puede utilizar código de colores para la identificación).				
5.5.4.	Se debe hacer la separación de los desechos orgánicos de los inorgánicos, de acuerdo con la normatividad correspondiente.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

5.5.5.	Los residuos generados durante la producción o elaboración deben retirarse de las áreas de operación cada vez que sea necesario o por lo menos una vez al día.				
5.5.6.	La basura debe ser removida de la planta por lo menos una vez al día y no debe permitirse la acumulación de residuos, a menos que alguna medida de mitigación se haya implementado efectivamente para ampliar el plazo de remoción diaria				
5.5.7.	La basura se recolecta en recipientes adecuados para ser transportados a los puntos de retiro (fuera de los edificios) y ser eliminados en forma segura.				
5.5.8.	Los residuos químicos y biológicos peligrosos deben ser retenidos en contenedores adecuados conforme a la normatividad oficial vigente y posteriormente recolectados para su disposición final, por una empresa autorizada por las instancias oficiales competentes.				
5.5.8.1.	Se debe contar con un sistema documentado en un procedimiento que asegure el cumplimiento de las disposiciones jurídicas aplicables en materia ecológica y sanitaria para el destino final de residuos.				
5.6.	Control de fauna nociva.				
5.6.1.	Debe existir un programa de control de fauna nociva que contemple todas las áreas y operaciones que se llevan a cabo en el establecimiento.				
5.6.2.	El programa debe incluir el certificado de fumigación periódica, especificando también todas las medidas implementadas por el establecimiento para ayudar a eliminar o a mantener lo más alejadas posible todo tipo de fauna nociva.				
5.6.3.	Todas las áreas de la planta deben mantenerse libres de insectos, roedores, pájaros u otros animales.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

5.6.4.	Deben evitarse los factores que propicien la proliferación de la fauna nociva, tales como los residuos de alimentos, agua estancada, materiales aglomerados o segregados en rincones y en el suelo, armarios y equipos contra las paredes, la acumulación de polvo, la suciedad y las grietas en los pisos, en los techos y en las paredes, matorrales, hierbas no podadas, chatarra amontonada, desorden de material fuera de uso, tapas de las alcantarillas, coladeras y accesos abiertos y poco cuidado en el área de basura.				
5.6.5.	Debe aplicarse un programa eficaz, continuo y documentado del control de fauna nociva. Los establecimientos y las áreas circundantes deben inspeccionarse periódicamente para cerciorarse de que no existe infestación.				
5.6.6.	En caso de que una plaga invada la planta, deben adoptarse las medidas de erradicación o control pertinentes. Las medidas autorizadas que comprendan el tratamiento con agentes químicos, físicos y/o biológicos solamente podrán aplicarse bajo la supervisión directa de los técnicos certificados, que conozcan los riesgos que estos agentes puedan acarrear.				
5.6.7.	Cuando el establecimiento se encuentre en operación y exista producto en las áreas de proceso está prohibido el uso de plaguicidas, estos deben emplearse solamente si no fuese posible aplicar con eficacia otras medidas de precaución. Antes de aplicarlos se debe tener cuidado de proteger a los productos, los equipos y las herramientas.				
5.6.8.	El proveedor del servicio de fumigación o control de fauna nociva, debe contar con la Licencia Sanitaria correspondiente para este servicio otorgada, por la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios), debiendo controlar que el proveedor del servicio utilice agentes plaguicidas del tipo y en la dosis de aplicación autorizados por la normatividad vigente, así como de los materiales autorizados para el control de otros tipos fauna nociva.				

**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

5.6.9.	El proveedor del servicio de fumigación o control de fauna nociva, deberá proporcionar, como evidencia de su servicio, un informe completo de la actividad realizada.				
5.6.10.	La misma compañía de control de fauna nociva, se encarga del control de roedores en almacenes y bodegas, colocando trampas que son revisadas periódicamente para detectar cuando se tienen problemas. En estos casos se debe de contar con un croquis o plano de la distribución de los cebos y trampas, así como indicar y registrar la frecuencia de su revisión o sustitución.				
5.6.11.	Una vez implementado el programa de control de fauna nociva, se deben realizar verificaciones periódicas de su buen seguimiento y efectividad. Es importante especificar la frecuencia de las inspecciones en almacenes, bodegas y áreas generales, que se deben hacer para buscar la presencia o signos de cualquier plaga. Esto puede realizarse por personal capacitado, quienes buscarán signos de heces, insectos muertos o cualquier signo de anidación.				
5.6.12.	Los puntos anteriores, pueden ser revisados por el mismo personal de la empresa (auto inspección), siempre y cuando este evidencie estar calificado para ello, utilizando un formato de verificación, diseñado de acuerdo con los procedimientos establecidos por la propia empresa.				
6.	VALIDACIÓN DE PROCESOS Y PROCEDIMIENTOS.				
6.1.	Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPM y deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano.				
6.2.	Debe prepararse y archivar un informe escrito que resuma los resultados y las conclusiones registrados, considerando que ello debe reforzar las BPM				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

6.3.	Deben establecerse protocolos, procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación, los cuales se sometan periódicamente a una revalidación para asegurar que con ellos se puedan seguir obteniendo los resultados deseados.				
6.4.	Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de procesado, pruebas y limpieza.				
6.5.	Validación del proceso. Los procesos de importancia crítica deben validarse prospectivamente.				
6.5.1.	Siempre que se adopte una fórmula o método de preparación, se deben tomar medidas para demostrar que son adecuados para el procesado habitualmente empleado.				
6.5.2.	Debe demostrarse que el proceso definido, utilizando los materiales y equipos especificados, da como resultado un producto que uniformemente posee las condiciones reguladas oficialmente y la calidad exigida.				
6.5.3.	Se debe validar toda modificación importante del proceso de fabricación, incluyendo cualquier cambio en equipos o materiales que puedan influir en la calidad del producto y/o la reproducibilidad del proceso.				
6.5.4.	Para el cumplimiento de las validaciones de procesos, procedimientos o de áreas (incluida sanitización, desinfección o limpieza de áreas) que son requeridas en el presente manual, los establecimientos, durante la evaluación inicial (certificación por primera vez), tienen la opción de cumplir previo a la expedición del certificado o bien presentar un programa de trabajo, acompañado de cronograma de actividades específicas, protocolos y/o procedimientos para tal fin, que no rebase los primeros 18 meses contados a partir de la fecha en que le sea otorgada la certificación: Los programas deben incluir todos los procesos, productos y áreas que así lo requieran y su cumplimiento será motivo de revisión anual para fines de mantenimiento de la certificación.				
7.	FABRICACIÓN				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

	Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos; deben cumplir con los principios con los principios de BPM para obtener productos de la calidad requerida y estar de acuerdo con las condiciones bajo las cuales fueron otorgadas las autorizaciones o registros oficiales de los productos.				
7.1.	Fabricación de productos no estériles.				
7.1.1.	Las operaciones de fabricación se deben realizar por personal calificado y supervisado por personal que tenga la experiencia, conocimientos y formación académica que correspondan con la actividad que supervisa				
7.1.2.	Deben existir controles que prevengan la contaminación cruzada en los accesorios como mangas, matrices y filtros de los equipos que estén en contacto con el producto				
7.1.3.	Para mantener la trazabilidad y la funcionalidad se debe contar con un registro del uso e inspección del estado que guardan los tamices, dosificadores, punzones y matrices				
7.1.4.	Los sistemas de alimentación y dosificación deben diseñarse de tal manera que minimicen la exposición de los insumos al ambiente, de tal manera que las tolvas, tanques o marmitas deben contar con tapa y cuando se requiera, estar encaquetados y con sistemas de control de agitación.				
7.2.	Fabricación de productos estériles.				
7.2.1.	Se debe establecer el monitoreo microbiológico mediante programas de rutina de áreas y equipos; los puntos de muestreo deben estar soportados en estudios de validación.				
7.2.2.	Las operaciones de carga y descarga para la esterilización y despirogenización de insumos y materiales debe realizarse en un ambiente que asegure su condición de esterilidad y evite confusiones.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.2.3.	Cualquier gas que se utilice para purgar una solución o desplazar el aire del producto, se debe pasar a través de un filtro de esterilización.				
7.2.4.	La operación de rutina debe realizarse con el número mínimo de personas y la supervisión de las operaciones asépticas debe realizarse desde el exterior del área donde se realizan.				
7.2.5.	El personal que participa en la producción y control de productos estériles debe recibir capacitación específica en conceptos básicos de microbiología, técnicas asépticas y de vestido, reglas de higiene y otros temas aplicables a productos estériles y ser calificado para tal fin.				
7.2.6.	La indumentaria utilizada en áreas asépticas debe ser de materiales que minimicen la contaminación por partículas y tenga características de confort. Se deben establecer procedimientos específicos de lavado, preparación y esterilización de ésta				
7.2.7.	Se deben establecer y registrar los tiempos límites:				
	Entre la esterilización y la utilización de los materiales				
	De almacenamiento del agua para producción de productos estériles.				
	Entre la preparación y el llenado del producto.				
	Entre el llenado y la esterilización del producto (para productos de esterilización terminal).				
	Entre el inicio y término del proceso de llenado.				
	De permanencia del personal que realiza el llenado aséptico.				
7.2.8.	El enjuague final de los equipos, accesorios y utensilios que estén en contacto con el producto debe realizarse con agua para la fabricación de inyectables.				
7.2.9.	Se debe establecer un programa para verificar el mantenimiento del estado validado que incluya al menos la frecuencia, número de unidades y presentaciones				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.2.10.	Cuando se incluya una nueva presentación o existan cambios significativos en el proceso o equipos, debe llevarse a cabo una nueva validación				
7.2.11.	Las soluciones inyectables deben inspeccionarse al 100% para la detección de partículas y otros defectos.				
7.2.12.	Cuando la inspección para la detección de partículas se realice de forma visual, el personal que la realiza debe someterse a controles periódicos de agudeza visual y se debe indicar el tiempo máximo en que puede realizar esta operación en forma continua y debe estar calificado				
7.2.13.	Cuando por la naturaleza del envase y del producto, la inspección no sea efectiva, se deben establecer los controles que aseguren la calidad del producto				
7.2.14.	Se deben realizar pruebas de integridad al producto en su sistema contenedor-cierre.				
7.2.15.	Los contenedores cerrados por fusión, por ejemplo, ampollas de vidrio o plástico, deben inspeccionarse en su integridad al cien por ciento. Para otro tipo de contenedores se deben verificar muestras mediante procedimientos farmacopeicos				
7.2.16.	Las operaciones de fabricación se dividen en dos categorías: aquellos en los que el producto se esteriliza terminalmente; y aquellos que se realizan de forma aséptica en alguna o todas sus etapas				
7.2.17.	Cuando los productos lleven esterilización terminal deben existir barreras físicas e indicadores para diferenciar entre el producto no estéril y el estéril, con la finalidad de evitar confusiones.				
7.2.18	. En las etapas críticas del proceso se deben realizar conciliaciones del producto antes y después de la esterilización				
7.2.19.	La preparación de productos que lleven esterilización terminal debe realizarse en áreas clasificadas Clase ISO 7 como mínimo				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.3	Fabricación de inyectables por proceso aséptico.				
7.3.1.	El objetivo de procesamiento aséptico es mantener la esterilidad de un producto que se ensambla a partir de componentes, cada uno de los cuales ha sido esterilizado				
7.3.2.	La fabricación de productos mediante el proceso aséptico sólo es permitida cuando el proceso de esterilización terminal no sea compatible con el producto				
7.3.3.	El número máximo de personas permitido en las áreas de procesos asépticos debe establecerse con base en la validación del proceso				
7.3.4.	El manejo y llenado de preparaciones asépticas debe realizarse en un área Clase ISO 5, rodeada de un ambiente Clase ISO 6				
7.3.5.	Cuando el sistema contenedor-cierre no esté herméticamente cerrado, el producto debe manejarse en Clase ISO 5.				
7.3.6.	Cuando se utilicen sistemas móviles de flujo laminar éstos deben ser calificados y las operaciones realizadas ser parte de la validación del proceso.				
7.3.7.	El monitoreo de partículas debe realizarse durante todo el proceso aséptico, incluyendo el ensamble del equipo, analizar las tendencias y verificar el cumplimiento de los límites de alerta y acción establecidos				
7.3.8.	Los sanitizantes, desinfectantes y detergentes utilizados en las áreas asépticas, deben ser monitoreados para detectar contaminación microbiana; las preparaciones deben conservarse en contenedores que hayan sido previamente limpiados y sólo deben ser almacenados por periodos definidos a menos que hayan sido esterilizados.				
7.3.9.	El programa de sanitización y desinfección de las áreas Clase ISO 5 y 6 debe incluir un agente esporicida. Se debe demostrar la eficacia de los procedimientos de limpieza, sanitización y desinfección				
7.3.10.	Cada operación unitaria involucrada en el proceso aséptico deberá ser validada individualmente				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.3.11.	El tiempo de uso del filtro debe ser considerado en la validación y establecerse. También debe realizarse la prueba de integridad a los filtros utilizados en el proceso de filtración antes y después de su uso.				
7.3.12.	La validación de procesos asépticos debe incluir la prueba de llenado simulado utilizando un medio de cultivo. La selección del medio nutriente debe hacerse con base en el tipo de dosificación del producto, selectividad, claridad, concentración e idoneidad para la esterilización del medio				
7.3.13	. Las pruebas de llenado simulado se deben realizar como parte de la validación mediante la ejecución de tres corridas consecutivas y que cumplan los criterios de aceptación indicados en la FEUM en su versión vigente				
7.3.14.	Estas pruebas deben repetirse a intervalos definidos, con una frecuencia de al menos cada seis meses y después de cualquier modificación significativa del sistema de aire acondicionado (HVAC), instalaciones, equipo o proceso.				
7.3.15.	Las pruebas de llenado simulado deben incluir todas las actividades e intervenciones que se realicen durante la producción normal, así como simular periódicamente las situaciones del peor caso				
7.3.16	Las pruebas de llenado simulado de procesos deben ser representativas de cada turno y cambio de turno, para cubrir las funciones relacionadas con el tiempo y operaciones del proceso				
7.3.17.	El número de piezas llenadas en el estudio de llenado simulado debe ser suficiente para considerarla válida de acuerdo con los criterios de la FEUM en su versión vigente				
7.3.18.	Para lotes menores a 5,000 unidades el número de piezas llenadas debe ser, al menos, igual al tamaño del lote del producto				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.3.19.	Para cualquier tamaño de corrida, los incidentes intermitentes de contaminación microbiana pueden ser indicativos de contaminación de bajo nivel, el cual debe investigarse. La investigación de fallas debe incluir el impacto potencial sobre la garantía de la esterilidad de los lotes fabricados desde el último estudio de llenado simulado exitoso				
7.3.20.	Los métodos de esterilización que se utilicen se deben apegar a lo establecido en la FEUM en su versión vigente				
7.4	Equipos.				
7.4.1.	Todo equipo empleado en la producción debe contar con un procedimiento de operación en idioma español, en el cual se especifique en forma clara las instrucciones y precauciones para su uso.				
7.4.2.	Todos los equipos y herramientas utilizados en la fabricación deben ser los adecuados para el proceso, estar en buen estado, ser fabricados con materiales inertes, es decir, no transmitan sustancias tóxicas o contaminantes químicos y que sean resistentes a la corrosión				
7.4.3.	Es necesario asignar un número de identificación a los equipos y registrar su uso en las órdenes de producción.				
7.4.4.	Las máquinas y el equipo en general, deben estar diseñados y ubicados de tal forma que se facilite tanto su limpieza como sus operaciones de mantenimiento.				
7.4.5.	Al lubricar los equipos se debe evitar la contaminación de los productos que se procesan. Se debe utilizar lubricante grado farmacéutico en equipos o engranajes en los que en caso de derrame, se tenga potencial contacto con el producto y materias primas.				
7.4.6.	Los equipos de todas las áreas que se consideren críticos para la operación deben ser sometidos a un programa de mantenimiento preventivo periódico.				

**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.4.7.	El mantenimiento puede ser realizado por el departamento de mantenimiento interno de la empresa o bien por servicios especializados externos y debe mantenerse un registro de las operaciones realizadas que por lo menos indique: fecha, hora, área, persona (interna) o empresa que realizó el servicio, motivo, breve descripción de la actividad realizada y la firma de supervisión o autorización.				
7.4.8.	Es necesario mantener actualizados y a la mano, estos registros que evidencian la realización de estos mantenimientos, conformando un expediente de mantenimiento para cada equipo				
7.4.9.	Cuando un equipo esté fuera de uso por mantenimiento o cambio y se mantenga un tiempo en el área de producción, éste debe ser identificado y el responsable de Aseguramiento de la Calidad estar al pendiente de su renovación de operación.				
7.4.10.	Después del mantenimiento o reparación del equipo se debe inspeccionar con el fin de eliminar residuos de los materiales empleados para dicho objetivo y verificar su funcionamiento. El equipo debe estar limpio y sanado, previo a su uso en el área de producción.				
7.4.11.	Es necesario calificar la correcta operación de los equipos que han sido reparados, antes de que éstos sean autorizados para su uso en los procesos de fabricación.				
7.5.	Instrumentos y equipos de medición.				
7.5.1.	Los instrumentos y equipos de medición y control de los procesos deben estar calibrados, verificados o calificados, según su tipo y contar con un programa (calendario) para tal fin. Estas actividades deben realizarse al menos una vez al año o cuando los equipos hayan sido sometidos a alguna reparación.				
7.6.	Materias primas y otros insumos				
7.6.1.	La empresa debe contar con las especificaciones de cada una de las materias primas e insumos que recibe.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.6.2.	La empresa debe contar con procedimientos que incluyan criterios y especificaciones para seleccionar proveedores. Dentro de los criterios de aprobación de proveedores debe considerarse el que tengan implementados sistemas de buenas prácticas de manufactura.				
7.6.3.	La empresa debe de contar con procedimientos y programas periódicos de auditoria a proveedores.				
7.6.4.	Deben existir bitácoras de inventarios de todos los insumos utilizados en la fabricación de los productos y un adecuado control de sus descargas (uso).				
7.6.5.	Las materias primas y otros insumos no deben de estar caducadas, deben tener un lote o número de identificación y mantener su rastreabilidad hasta la cadena de distribución del producto con ellos elaborado o utilizado.				
7.6.6.	Se debe contar con un procedimiento que describa la información mínima necesaria para la recepción de materias primas destinadas a la fabricación de los productos químicos farmacéuticos.				
7.6.7.	Antes de ingresar una materia prima o insumo al área de producción, este debe ser aprobado por personal de Control de Calidad, quien verificará que cumpla con los requisitos de calidad especificados.				
7.6.8.	La adecuada organización de los sitios de almacenamiento debe permitir el uso de las materias primas es bajo el sistema de primeras entradas - primeras salidas (PEPS) a fin de evitar que se tengan materias sin rotación, y eliminar posibles focos de contaminación.				
7.6.9.	Las materiales primas solo deben ser proporcionadas por personal designado para tal fin, siguiendo procedimientos escritos, que como parte de sus objetivos garanticen que se provean los materiales correctos, sin que medie error y se pesen o midan con precisión en recipientes limpios y debidamente etiquetados.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.6.10.	Los materiales entregados que correspondan a un lote de producción específico, deben mantenerse juntos y etiquetarse de manera llamativa para evitar confusiones o errores.				
7.7.	Producción.				
7.7.1.	Surtido				
7.7.1.1.	Se debe generar una orden de producción para todos los lotes de producto que se van a fabricar.				
7.7.1.2.	Las cantidades para surtir deben corresponder a la orden de producción.				
7.7.1.3	Se debe verificar que las materias primas han sido previamente aprobadas por el departamento área de Control de Calidad y tener la fecha de caducidad o re análisis vigente.				
7.4.1.4.	Las materias primas deben tener un número de lote, mismo que debe ser incluido en el expediente o registro de producción de cada lote de producto fabricado.				
7.7.1.5.	Se debe asegurar la trazabilidad por lote de las cantidades recibidas contra las cantidades surtidas.				
7.7.1.6.	Los insumos deben ser pesados o medidas conforme a procedimientos escritos, actividad que debe ser verificada por una segunda persona, habilitada para tal fin.				
7.7.1.7.	Se debe verificar que los insumos surtidos han sido previamente aprobados por la Unidad de Calidad y tener la fecha de caducidad o re análisis vigente.				
7.7.1.8.	Las cantidades por surtir deben corresponder a la orden de producción o de acondicionamiento				
7.7.1.9.	Si un insumo es removido del contenedor original a otro, el nuevo contenedor debe ser identificado de igual manera				
7.7.1.10.	Los materiales impresos deben ser almacenados y transportados por separado en contenedores cerrados para evitar mezclas				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.7.1.11.	Los insumos surtidos para la fabricación deben estar separados por lote de producto en el que serán utilizados				
7.7.2.	Materiales de envase y embalaje				
	Los procedimientos o instrucciones para las operaciones de embalaje, se debe evitar riesgos de contaminación cruzada, confusiones o sustituciones. Los diferentes productos no se deben empaquetar en las proximidades a menos que haya segregación física.				
7.7.2.1.	Los materiales para el envase y embalaje utilizados deben corresponder en forma y cantidad al producto y al lote de producción para el que fueron requeridos				
7.7.2.2.	Se debe verificar que estos materiales han sido previamente aprobados para su uso por el departamento de Control de Calidad, El nombre y el número de lote del producto que se maneja debe mostrarse en cada estación o línea de embalaje.				
7.7.2.3.	Antes de comenzar las operaciones de empaquetado, deben tomarse medidas para garantizar que el área de trabajo, las líneas de empaquetado, las impresoras y otros lotes o productos, materiales o documentos previamente utilizados, si no son necesarios para la operación actual.				
7.7.2.4.	Se debe verificar y registrar el correcto funcionamiento de cualquier operación de impresión (por ejemplo, números de código, fechas de caducidad) por separado o en el transcurso del empaque. Se debe prestar atención a la impresión manual, que se debe volver a verificar a intervalos regulares.				
7.7.2.5.	El control en línea del producto durante el empaque debe incluir al menos lo siguiente:				
	a) Apariencia general de los paquetes				
	b) Comprobar que los paquetes estén completos				
	c) Corroborar que se utilicen los productos y materiales de embalaje correctos;				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

	d) Correcto funcionamiento de los monitores de línea				
	e) Las muestras extraídas de las líneas de embalaje no deben devolverse.				
7.7.2.6.	Los productos que han estado involucrados en un evento inusual solo deben reintroducirse en el proceso después de una inspección especial, investigación y aprobación por parte del personal autorizado, basado en procedimientos aprobados, documentados e implementados para tal fin.				
7.7.3.	Fabricación				
7.7.3.1.	Todo lote de fabricación debe tener una fórmula maestra, una orden de fabricación, un protocolo de fabricación, una orden de acondicionamiento y un protocolo de acondicionamiento además de los expedientes de fabricación y de acondicionamiento, conforme al numeral 2.5.2.1, de este manual.				
7.7.4.	Control de las operaciones de fabricación.				
7.7.4.1.	Las operaciones de fabricación deben ser realizadas por personal calificado quien debe ser supervisado por personal que tenga la experiencia, conocimientos y formación académica que correspondan con la actividad que supervisa.				
7.7.4.2.	El acceso a las áreas de fabricación debe ser restringido y controlado.				
7.7.4.3.	Antes de iniciar la fabricación se debe llevar a cabo un proceso de liberación de área ejecutado por personal de aseguramiento de calidad, mediante el cual se verifique la limpieza de áreas y equipos, que no exista materia prima, producto, residuo de producto o documentos de la operación anterior y que no sean requeridos para la operación.				
7.7.4.4.	Se deben separar y eliminar del lugar las materias primas que no estén relacionadas con el lote de producto que se va a elaborar, a fin de evitar mal uso, contaminación o adulteración.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.7.4.5.	Todos los productos en proceso, que se encuentren en tambores y cuñetes o cualquier otro recipiente, deben estar tapados y debidamente identificados.				
7.7.4.6.	El flujo de materias primas y materiales debe realizarse en una secuencia lógica de tal manera que se prevenga el riesgo de errores, confusión, contaminación de ningún tipo.				
7.7.4.7.	Para la fabricación de un lote de producto, se deben seguir los procedimientos descritos en los protocolos de elaboración; en caso de requerirse alguna modificación en el proceso, ésta debe ser aprobada por escrito por el jefe de producción, con la participación del responsable de control de calidad cuando sea necesario.				
7.7.4.8.	Cada lote de producto se debe controlar desde el surtido mediante la orden de fabricación.				
7.7.4.9.	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 fabricación.				
7.7.4.10.	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.				
7.7.4.11.	Cualquier desviación en los rendimientos indicados en la orden de fabricación o acondicionamiento, deben ser investigados antes de la liberación del lote				
7.7.4.12.	El producto terminado se considera en cuarentena hasta que sean efectuados todos sus análisis y sea liberado por el departamento de control de calidad.				
7.7.4.13.	Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugares de paso para el personal que no trabaje en las mismas.				
7.7.5.	Acondicionamiento				



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.7.5.1.	El material de acondicionamiento debe ser aprobado previamente por el área de control de calidad y se debe clasificar en primario o secundario según esté o no en contacto directo con el producto.				
7.7.5.2.	El envasado de los productos debe hacerse bajo condiciones que no permitan su contaminación.				
7.7.5.3.	El material de acondicionamiento no debe ser utilizado para contener un material diferente al que fue designado.				
7.7.5.4.	El material de acondicionamiento primario (envase primario), que es el que está en contacto directo con el producto, no debe ejercer ninguna influencia negativa sobre las sustancias y debe protegerlas de los factores externos y de la contaminación.				
7.7.5.5.	Una vez envasado el producto terminado, el envase debe ser cerrado y no permitir la salida del material contenido.				
7.7.5.6.	Debe quedar impreso o grabado en el material de acondicionamiento su número de lote y la fecha de caducidad.				
7.7.5.7.	El embalaje del producto debe ser seleccionado de acuerdo con la naturaleza del producto que va a contener y debe ser el adecuado para mantener su integridad en función de los factores ambientales, el tiempo y medio de transporte al que se va a someter.				
7.7.6.	Etiquetado				
7.7.6.1.	Cuando los productos farmacéuticos y biológicos veterinarios sean envasados, el envase de acondicionamiento primario deberá tener toda la información correspondiente al etiquetado de los productos para uso o consumo animal, acorde con la legislación correspondiente emitida por la Secretaría.				
7.8.	Control de Calidad				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.8.1.	El control de calidad es la parte de las bbuenas prácticas de manufactura relacionada con los procedimientos de muestreo, análisis, verificación de especificaciones, aceptación o rechazo de materias primas, productos en proceso, productos en acondicionamiento y productos terminados para su liberación. Debe participar en todas las decisiones que pueden afectar a la calidad del producto sin limitar de la empresa.				
7.8.2.	El laboratorio de control de calidad debe contar con instalaciones adecuadas, personal capacitado, y procedimientos aprobados a fin llevar a cabo el muestreo, la inspección, y el ensayo de materias primas, materiales de envasado, y productos intermedios, a granel, y terminados. También participa en el control de las condiciones ambientales relacionadas con las Buenas Prácticas de Manufactura.				
7.8.3.	El personal de control de calidad realiza el muestreo de materias primas, materiales de envasado y productos intermedios, valiéndose de métodos y de personal capacitado y autorizado para su realización.				
7.8.4.	El área o departamento de control de calidad también establece, comprueba y pone en práctica todos los procedimientos de control de calidad, evalúa, mantiene y almacena las sustancias de referencia normalizadas, asegura el correcto etiquetado de los envases de materiales y productos, asegura que se controle la estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, participa en la investigación de las quejas relacionadas con la calidad del producto, y participa en la vigilancia de las emisiones y descargas al medio ambiente.				
7.8.5.	Todas estas operaciones deben estar descritas en procedimientos y la evidencia de su aplicación se mantiene en los registros.				
7.8.6.	El laboratorio de control de calidad debe aplicar buenas prácticas de laboratorio en la realización de sus ensayos, así como aseguramiento de calidad analítico, tal y como lo establece la Norma Internacional ISO/IEC 17025 en su versión vigente.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.8.7.	El laboratorio de control de calidad interno de la empresa debe demostrar su competencia técnica en la realización de los ensayos, y solicitar su Autorización o Aprobación como laboratorio de control de calidad ante el SENASICA/SADER. En caso de utilizar los servicios de un laboratorio de control de calidad autorizado o aprobado, deberá contar con los informes de resultados que garanticen la calidad de los productos.				
7.8.8.	Los informes de resultados utilizados para la liberación de los productos y su comercialización, deben ser firmados por profesionales autorizados Por SENASICA, vigentes.				
7.8.9.	El laboratorio debe mantener muestras de retención de cada lote de producto terminado y conservarse cuando menos un año después de la fecha de caducidad del medicamento en su empaque final y almacenados en las condiciones indicadas en la etiqueta.				
7.8.10.	Las muestras de retención de las materias primas deberán conservarse cuando menos un año después de la caducidad del último lote de producto en el que se utilizó y almacenadas conforme a las condiciones indicadas en la etiqueta.				
7.8.11.	No se deben conservar muestras de retención de solventes, gases y agua, utilizados en la fabricación de productos químico, farmacéuticos o biológicos.				
7.8.12.	Las muestras de retención de los materiales de empaque primario y aquellos que contribuyan a la integridad del producto deben conservarse el mismo tiempo que la caducidad del último lote de producto en el que se utilizaron.				
7.8.13.	Se debe conservar muestra de retención de producto intermedio o producto a granel cuando alguna etapa de fabricación se realice en una instalación distinta al sitio de fabricación del medicamento.				
7.8.14.	Control de Calidad de los insumos				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.8.14.1.	Previo a la recepción de cada insumo, se debe contar con criterios preestablecidos para su evaluación o análisis inicial, antes de poder ser utilizados en producción				
7.8.14.2.	Los insumos, deben ser almacenados en cuarentena, hasta que hayan sido muestreados, analizados o evaluados y liberados por la Unidad de Calidad para su uso.				
7.8.14.3	. Se deben tomar muestras representativas de cada lote y partida.				
7.8.14.4.	Las muestras tomadas para la prueba de identidad se deben analizar individualmente				
7.8.14.5	. El número de contenedores a muestrear y la cantidad de material tomado de cada contenedor, debe estar documentada, con base en criterios estadísticos de variabilidad del insumo, niveles de confianza, historial de calidad del proveedor, y la cantidad necesaria para los análisis y la muestra de retención requerida				
	Los contenedores deben ser limpiados y/o sanitizados y/o desinfectados, para prevenir la introducción de contaminantes.				
	Para el muestreo de insumos estériles, se debe utilizar instrumental estéril y técnicas asépticas de muestreo				
7.8.14.6.	Los insumos rechazados, deben ser identificados y segregados para prevenir su uso en la fabricación				
7.8.14.7.	Los insumos cuya vigencia de aprobación ha terminado, deben ponerse en cuarentena, para su re análisis o disposición final				
7.9.	Liberación de producto terminado.				
7.9.1.	Sólo el área o departamento de control de calidad puede aprobar o rechazar un lote de producto.				
7.9.2.	Debe existir un procedimiento que describa el proceso de integración y de revisión del expediente de lote y liberación de producto.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.9.3.	Deben revisarse los procedimientos de producción, de acondicionamiento, los registros, los resultados analíticos, las etiquetas y demás documentación inherente al proceso, comprobando que cumplan con la especificación de proceso establecidas, conservando los registros para tal fin.				
7.10.	Productos fuera de especificaciones.				
7.10.1.	Cuando un producto no es liberado por el área de control de calidad por incumplimiento de especificaciones, se debe identificar como "producto no conforme" y no será apto para su distribución y/o consumo hasta que sea re procesado y liberado.				
7.10.2.	El área técnica correspondiente en colaboración con el área de control de calidad llevarán a cabo los procedimientos para la detección de la no conformidad y para la resolución de la misma.				
7.10.3.	En caso de ser aprobado y factible el reproceso del producto para corregir la desviación, se puede realizar y siempre debe existir la evidencia registrada de la actividad.				
7.10.4.	En caso de que productos, materias primas o materiales, que representen un riesgo zoonosario, no puedan reprocesarse, se procederá a su destrucción de acuerdo a los lineamientos oficiales o de acuerdo al procedimiento de destrucción de producto no conforme elaborado por la propia empresa.				
7.11.	Programa de evaluación de estabilidades				
7.11.1.	Para la comercialización de los productos, la estabilidad debe controlarse de acuerdo con un programa continuo apropiado que permita la detección de cualquier problema de estabilidad asociado con la formulación en el envase comercializado.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.11.2.	El objetivo del un programa para la medición de estabildades debe ser el supervisar el producto durante su vida útil y determinar que mantiene sus características dentro de las especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento expresadas en las etiquetadas aprobadas por la autoridad oficial.				
7.11.3.	El programa de monitoreo de la estabilidad se debe describir en un protocolo escrito y los resultados se formalizarán en un informe. El equipo utilizado para el programa de estabilidad en curso debe ser calificado y mantenido de acuerdo con los principios de documentación de las buenas prácticas de manufactura. El protocolo para un programa de monitoreo de estabildades debe extenderse hasta el final del período de validez y debe incluir, entre otros, los siguientes parámetros:				
	a) Número de lote (s) por resistencia y diferentes tamaños de lote, si corresponde				
	b) Métodos de prueba físicos, químicos, microbiológicos y biológicos relevantes				
	c) Criterios de aceptación				
	d) Referencia a los métodos de prueba				
	e) Descripción del sistema (s) de cierre del contenedor				
	f) Intervalos de prueba (puntos de tiempo)				
	g) Descripción de las condiciones de almacenamiento basadas en normas, procedimientos o guías o recomendaciones oficiales o de organizaciones internacionales expertas en la materia				
	h) Otros parámetros aplicables específicos del producto.				



Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.11.4.	El protocolo para el programa de medición de estabilidades puede ser diferente del estudio de estabilidad inicial a largo plazo presentado en el expediente de autorización o registro oficial, siempre y cuando se justifique y documente en el proceso.				
7.11.5.	El número de lotes y la frecuencia de las pruebas deben proporcionar suficientes datos para ejecutar un análisis estadístico de tendencias. A menos que se justifique lo contrario, por lo menos un lote por año de producto fabricado con cada concentración y cada tipo de envase primario, si corresponde, debe incluirse en el programa de estabilidad (a menos que no se produzca ninguno durante ese año). En el caso de los productos en los que la vigilancia continua de la estabilidad normalmente requeriría pruebas con animales y no exista una alternativa adecuada, puede optarse por otras técnicas validadas; la frecuencia de las pruebas debe tener en cuenta un enfoque de riesgo-beneficio, siempre y cuando este científicamente justificado en el protocolo.				
7.11.6.	En ciertas situaciones, se deben incluir lotes adicionales en el programa de monitoreo de estabilidades. Por ejemplo, un estudio de monitoreo de estabilidades debe realizarse después de cualquier cambio significativo o desviación significativa del proceso. Cualquier operación de reelaboración, reprocesamiento o recuperación también debe considerarse para su inclusión.				
7.11.7.	Cuando los estudios de estabilidad se lleven a cabo en un lugar distinto del lugar de fabricación del producto a granel o terminado, deberá existir un acuerdo de confiabilidad por escrito, entre las partes interesadas.				
7.11.8.	Los resultados de los estudios de monitoreo de estabilidades deben estar disponibles en el lugar de fabricación para su revisión o verificación oficial				

**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.11.9.	Cualquier evento fuera de especificación o tendencias atípicas significativas deben ser investigadas, así mismo el posible impacto en los lotes en el mercado debe considerarse y se debe informar al SENASICA.				
7.11.10.	Se debe escribir y mantener los todos los datos generados, incluidas las conclusiones provisionales del programa y estar sujeto a una revisión periódica.				
7.12.	Maquilas, fabricantes alternos y análisis de control de calidad por contrato a terceros				
7.12.1.	La fabricación por maquila y el análisis del contrato deben definirse, acordarse y controlarse correctamente para evitar contratiempos que puedan dar lugar a un producto o trabajo de calidad insatisfactoria. Debe existir un contrato escrito entre el Maquilado o contratante y maquilador o Aceptante del Contrato que establezca claramente los deberes de cada parte. El contrato debe establecer claramente la forma en que la persona autorizada que libera cada lote de producto a la venta ejerce su plena responsabilidad.				
	a.Debe mediar un contrato por escrito que cubra la fabricación y / o análisis dispuestos bajo contrato y cualquier acuerdo técnico hecho en conexión con él.				
	b.Todos los acuerdos para la fabricación y el análisis contractuales, incluidos los cambios propuestos en los acuerdos técnicos o de otro tipo, deben estar alineados y cumplir con todas las especificaciones y condiciones de la autorización o registró oficial del producto motivo de convenio, sin que medie modificación alguna sin autorización oficial.				
7.12.2.	El maquilado debe evaluar la competencia del maquilador para llevar a cabo con éxito el trabajo requerido y garantizar mediante el contrato que se sigan los principios y las directrices de las BPM tal como se interpretan en este Manual.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.12.3.	El maquilado debe proporcionar al maquilador toda la información necesaria para llevar a cabo las operaciones contratadas correctamente de acuerdo con la autorización de comercialización y cualquier otro requisito legal.				
7.12.4.	El maquilado debe asegurarse de que el maquilador sea plenamente consciente de cualquier problema relacionado con el producto o el trabajo que pueda representar un peligro para sus instalaciones, equipos, personal, otros materiales u otros productos				
7.12.5.	El maquilado debe asegurarse de que todos los productos y materiales procesados que le entregue al maquilador cumplan con sus especificaciones o que los productos hayan sido entregados por una persona autorizada.				
7.12.6.	El maquilador debe contar con locales y equipos adecuados, conocimiento y experiencia, y personal competente, así como todas las condiciones del presente manual que por el tipo de productos y procesos que maquila, le apliquen, para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo ordenado por el maquilado				
7.12.7.	El maquilador debe asegurarse de que todos los productos o materiales entregados a él sean adecuados para su propósito previsto.				
7.12.8.	El maquilador no debe subcontratar o pasar a un tercero ninguno de los trabajos que se le encomiendan en virtud del contrato, sin la previa evaluación y aprobación de los acuerdos por parte del maquilado y del SENASICA. Los arreglos hechos entre el maquilador y cualquier tercero deben garantizar que la información de fabricación y analítica esté disponible de la misma manera para el maquilador y el maquilado.				
7.12.9.	El Contrato debe abstenerse de cualquier actividad que pueda afectar negativamente la calidad del producto fabricado y / o analizado para el maquilado.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

7.12.10.	Se debe formalizar un contrato entre el Responsable del Maquilado y el maquilador, que especifica sus responsabilidades respectivas relacionadas con la fabricación y el control del producto. Los aspectos técnicos del contrato deben ser elaborados por personas competentes técnicamente, con conocimientos adecuados en tecnología farmacéutica, análisis y buenas prácticas de manufactura. Todos los arreglos para la fabricación y el análisis deben estar de acuerdo con la autorización de comercialización y ser acordados por ambas partes.				
7.12.11.	El contrato debe especificar la forma en que la persona autorizada que libera el lote para la venta asegura que cada lote ha sido fabricado y verificado para el cumplimiento de los requisitos de la autorización o registro oficial.				
7.12.12.	El contrato debe describir claramente quién es responsable de adquirir materiales, probar y liberar materiales, realizar controles de producción y calidad, incluidos los controles en proceso, y quién tendrá la responsabilidad del muestreo y el análisis. En el caso del análisis por contrato a terceros, el contrato debe indicar cuál de las partes será responsable de tomar muestras en las instalaciones del fabricante.				
7.12.13.	Los registros de manufactura, analíticos y de distribución y las muestras de referencia, deben guardarse o estar disponibles para el maquilado.				
7.12.14.	Todas las evidencias para evaluar la calidad de los productos, en el caso de quejas, inconformidades o defectos deben ser accesibles y en el contrato deberá especificarse el tratamiento o efecto que estos tendrán en términos de lo estipulado.				
7.12.15.	El contrato debe permitir que el maquilado evalúe o audite las instalaciones del maquilador.				
7.12.16.	Ambas partes, maquilado y maquilador, serán responsables solidarios ante las Autoridades oficiales competentes.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

7.12.17.	Para efectos de la certificación en buenas prácticas y acciones de vigilancia, la evaluación comprenderá tanto al maquilador como al maquilador, en todos los productos y procesos en general, conforme al contrato firmado por ambas partes				
8.	CUARENTENA.				
8.1.	Es una medida que consiste en la observación y restricción de la movilización de los productos durante un periodo determinado, con el objeto de comprobar que cumple con los requisitos establecidos en sus especificaciones.				
8.2.	Todos los insumos deben ser sometidos a cuarentena inmediatamente después de su recepción hasta que sea autorizado su uso por parte de control de calidad.				
8.3.	Mientras los productos se encuentren en cuarentena, deberán ser identificados como tales, hasta que estén autorizados.				
8.4.	Los productos terminados permanecerán en cuarentena, perfectamente identificados e inmovilizados, hasta obtener la aprobación de control de calidad para su distribución o comercialización. El establecimiento debe contar con un procedimiento interno en donde se especifique la metodología a seguir para aprobar el producto con fines de liberación de la cuarentena y el personal autorizado para ello.				
8.5.	Una vez obtenida la aprobación del área de control de calidad, ésta emitirá un documento autorizando la liberación del producto.				
9.	DISTRIBUCIÓN.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

9.1.	Para la distribución del lote de producto terminado, éste deberá estar acompañado de un documento tal como la nota de entrega/lista de empaque o similar, indicando la fecha; nombre y la forma farmacéutica del medicamento o producto biológico; el número de lote; la fecha de caducidad; la cantidad suministrada; el nombre y domicilio del proveedor; el nombre y domicilio de entrega; las condiciones de transporte y de almacenamiento aplicables.				
9.2.	Se deben mantener los registros para que pueda conocerse la localización real del producto y su retiro en caso de ser necesario.				
9.3.	Para la distribución de los productos farmacéuticos y biológicos veterinarios, en el sitio o punto de entrega es necesario verificar:				
	a) El origen y la validez del pedido de compra.				
	b) Que los productos seleccionados para el embalaje correspondan a los del pedido de compra.				
	c) Que el etiquetado sea impreso y en caso de uso de etiquetas, que estén bien colocadas y no sean fácilmente desprendibles.				
	d) Que se identifiquen los lotes que van a cada destinatario.				
	e) Que la información impresa en el material de embalaje corresponda al producto que contiene				
9.4.	Para el transporte, sin menoscabo de lo establecido en las normas oficiales mexicanas y otras disposiciones complementarias, es necesario:				
9.4.1.	Que los vehículos sean inspeccionados para verificar que se encuentren en buenas condiciones mecánicas y sanitarias, conforme al numeral 5.3 de este manual.				
9.4.2.	Que se haga una verificación con respecto a cargas anteriores y que no representen un riesgo de contaminación de cualquier tipo para la nueva carga.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

9.4.3.	Que cuando se requieran condiciones ambientales especiales, el contenedor del transporte debe proporcionarlas y es necesario su monitoreo, registro y verificación en inspecciones de rutina, con instrucciones precisas para el transportista.				
9.4.4.	Verificar que el conductor del transporte cuente con toda la documentación para la entrega de producto de acuerdo con el procedimiento elaborado y supervisado por el área responsable en la empresa.				
9.4.5.	Asegurar que el cliente reciba los documentos inherentes al transporte de los productos como es la guía de embarque o la guía aérea.				
9.4.6.	Que los productos sean transportados y manejados con el cuidado necesario por parte del transportista, para lo cual se requiere que al transportista se le brinden indicaciones claras y de la forma más sencilla posible; se deben conservar evidencias de la lectura y entrega de dichas indicaciones.				
9.4.7.	Cuando Para transportar los productos se utilicen geles refrigerantes, se deberá contar con un expediente con los originales o copias de los certificados de calidad de los mismos, indicando los ingredientes y el tiempo/temperatura que garantizan durante el transporte.				
9.4.8.	Los productos deben empacarse de tal forma que se evite su contacto directo de los envases o empaques primarios y el gel refrigerante, evitando su congelación, sobre todo en productos biológicos. Así mismo se deberá cuidar que la temperatura sea homogénea en el contenedor de transporte.				
9.4.9.	Cuando el transporte se ejecute en camiones refrigerantes se deberán mantener registros de la temperatura previa a abrir la caja del camión para embarcar los productos y también al llegar al punto de destino o entrega, previo a su apertura.				

**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

9.4.10.	Para el almacenamiento y transporte de los productos congelados, los termos para conservación en congelación, deben estar en buenas condiciones de limpieza y desinfección, en buen estado físico, sin golpes o abolladuras; las tapas externas y sus tapones de poliestireno deben estar en perfecto estado y cerrar adecuadamente, para cumplir su función.				
9.4.11.	Las canastillas de los termos de conservación conteniendo los productos, deben de contar con un sistema de control e identificación individual para cada canastilla en cada uno de los embarques.				
9.4.12.	Se debe contar con un programa de sustitución de termos para congelación, considerando que su vida media es de máximo 10 años, a menos que el proveedor garantice por escrito otras condiciones				
9.4.13.	El personal que maneje los productos que por su naturaleza requieren congelación durante su almacenamiento, distribución o transporte, debe estar capacitado y calificado para tal fin				
10.	QUEJAS Y PRODUCTO EN DEVOLUCIÓN				
10.1.	Los productos químico farmacéuticos en devolución y que se encuentren dentro de la fecha de vigencia o caducidad, deben ser evaluados por el departamento de control de calidad. En el caso de biológicos no aplica la devolución por el alto riesgo que representa, cualquier procesamiento para atención de quejas o inconformidades deberá excluir este recurso.				
10.2.	Cualquier decisión adoptada referente a devolución, deberá ser registrada y aprobada por personal autorizado y la documentación anexa a los registros del lote.				
10.3.	Los productos devueltos, con fecha de caducidad vencida, deben ser destruidos mediante procedimientos oficialmente aprobados autorizados.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

10.4.	Los productos devueltos dentro de su plazo vigencia o caducidad, deberán ser reanalizados y conforme a los datos informados por el responsable del control de calidad, teniendo en cuenta la naturaleza del producto, las condiciones de almacenaje exigidas, sus condiciones e historia, el tiempo transcurrido desde el envío al mercado, sufrirán los siguientes tratamientos:				
	a) destrucción;				
	b) reprocesamiento;				
	c) re-embalaje;				
	d) incorporación en otro granel de partida o lote siguiente.				
10.5.	En caso de tener la certeza de que la calidad del producto devuelto es satisfactoria, podrá considerarse su reventa, su re etiquetado o su inclusión en un lote subsiguiente dependiendo de su naturaleza y considerando cualquier condición especial de almacenamiento requerida, la condición en que se encuentra, su historial, y el tiempo transcurrido desde su liberación.				
11.	TRAZABILIDAD				
11.1.	La trazabilidad de productos debe tener la capacidad de identificar la procedencia de los productos (una etapa anterior) y el destino de este (una etapa posterior) en cualquier fase de la cadena agroalimentaria (de la producción a la distribución).				
11.2.	La trazabilidad de todos los lotes de producción debe ser debidamente documentada mediante registros, los cuales deben estar disponibles y ser fácilmente rastreables.				
11.3.	Se debe contar con copias de seguridad, cuando los registros se elaboran en formato electrónico, para evitar pérdida de datos.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

11.4.	Para mantener la trazabilidad de materias primas y otros insumos que serán utilizados en la producción y en el empaque de los productos, estos deben recibirse y almacenarse registrando el número del lote indicado por el proveedor, de manera que se pueda identificar en todo momento su ubicación.				
11.5.	Los insumos y las materias primas que serán utilizados en la producción y en el empaque de los productos, deben recibirse y almacenarse mediante un código único de identificación internamente para este fin; ya que, a través del mismo deberá ser posible, acceder a la nota fiscal de origen, así como a sus datos relevantes.				
11.6.	Se deberá contar con un registro de proveedores establecidos por la empresa que permita monitorear las recepciones de los materiales e insumos.				
11.7.	Para la trazabilidad de producto terminado, todo movimiento de producto terminado, materia prima y/o insumo dentro y/o fuera de la planta debe registrarse con: nombre y/o código que aplique, producto terminado, materia prima y/o insumo, cantidad, número de lote, punto de origen y destino del mismo.				
11.8.	En el caso de existir reproceso, y este ser considerado como insumo, deberá seguir la misma práctica definida en el párrafo anterior.				
11.9.	Toda la producción debe tener posibilidad de ser rastreada a través del número del lote de producción.				
12.	RETIRO DE PRODUCTOS DEL MERCADO.				
12.1.	La decisión de cualquier retiro de producto se debe notificar inmediatamente a la Secretaría a través del SENASICA, proporcionando información que aporte causas y circunstancias que dieron origen al retiro, para su atención y seguimiento.				

Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales

12.2.	Debe existir un procedimiento para retirar productos del mercado de manera oportuna y efectiva para aquellos que se tenga certeza o se sospeche que están fuera de especificaciones y/o pérdida de eficacia e inocuidad.				
12.3.	Debe designarse a una persona como responsable de la ejecución y coordinación de las órdenes de retiro de un producto, preferentemente adscrita al área de aseguramiento de calidad, que debe tener a su disposición el personal suficiente para manejar todos los aspectos del retiro con la debida celeridad. Dicha persona debe ser independiente de los departamentos de ventas y de administración.				
12.4.	Se debe determinar por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente.				
12.5.	Debe registrarse el desarrollo del proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de productos distribuidos y retirados.				
12.6.	Periódicamente debe efectuarse una revisión y evaluación de la eficiencia del sistema de retiro.				
12.7.	Deben darse instrucciones en el sentido de que los productos sujetos a retiro se almacenen en un lugar seguro y separado, hasta que se decida su destino final.				
12.8.	Se debe contar con registros de cada retiro que se realice. Los registros contarán por lo menos con la siguiente información:				
	A) Fecha en que se detectó el incidente o problema.				
	B) Causa del retiro.				
	C) Producto involucrado (<i>Nombre y descripción</i>).				
	D) Lote del producto involucrado.				
	F) El lugar en donde fue distribuido en primer nivel.				
	G) Cantidad del producto recuperado.				



**Manual de Buenas Prácticas de Manufactura para Productos
Químicos, Farmacéuticos y Biológicos para Animales**

	H) Destino del producto recuperado (<i>temporal y final</i>).				
	I) Medidas correctivas y preventivas.				