

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**ACTUALIZACION DEL MANUAL DE PROCEDIMIENTOS
PARA LA INSPECCION DE PRODUCTOS QUIMICO
FARMACEUTICOS Y BIOLÓGICOS PARA USO EN
ANIMALES.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA
P R E S E N T A:**

CARLOS UGALDE LARIOS
Asesor: M.V.Z. LUIS OCAMPO CAMBEROS



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODOS.....	5
CAPITULO I.-ASPECTOS ADMINISTRATIVOS EN LA INSPECCION DE PRODUCTOS QUIMICO-FARMACEUTICOS.....	6
CAPITULO II.-ASPECTOS TECNICOS EN LA INSPECCION DE PRODUCTOS QUIMICO-FARMACEUTICOS.....	8
CAPITULO III.-ASPECTOS ADMINISTRATIVOS EN LA INSPECCION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS	19
CAPITULO IV.-ASPECTOS TECNICOS EN LA INSPECCION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS	21
DISCUSION	32
CONCLUSION	34
BIBLIOGRAFIA	35

I.-RESUMEN

El presente trabajo se realizó en el Distrito Federal con la finalidad de actualizar el manual de procedimientos para la inspección de productos Químico-Farmacéuticos y Biológicos que utilizan los inspectores zoonosanitarios de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos (Dirección General de Sanidad Animal) (Oficina de Inspección y Vigilancia Zoonosanitaria).

La actualización del manual, es una revisión bibliográfica, la cual sirvió como base para su realización.

El manual consta de cuatro capítulos divididos en Aspectos Administrativos y Técnicos en la inspección de productos Químico-Farmacéuticos y Biológicos. Los aspectos Administrativos que se inspeccionan comprenden: Pagos del Médico Veterinario Zootecnista responsable del laboratorio, licencia zoonosanitaria, documentación del responsable del laboratorio de control de calidad, pagos de registros de productos, requisitos de antibióticos (altas y bajas), certificados de control de calidad, autorización para maquilas, propaganda, documentación de importación de antibióticos etc.

En los aspectos Técnicos se inspecciona: Locales, recintos de almacenamientos, área estéril, área de acondicionamiento, bioterio, equipo, precauciones contra la contaminación, laboratorio de control de calidad, manejo de productos, requisitos del personal, muestreo, área de cuarentena, envasado, almacén de producto terminado, cámaras frías, saneamiento, área de elaboración, instalaciones de lavado y esterilización etc.

II.-INTRODUCCION

Si analizamos objetivamente la problemática de la ganadería nacional, observaremos que ha sido la acción combinada y simultánea de factores que se han interrelacionado para formar un círculo vicioso que ha frenado el desarrollo ganadero. (9)

Estamos convencidos que los productos Químico-Farmacéuticos y Biológicos son un factor importante en el desarrollo de la ganadería nacional, por lo que es necesario capacitar personal altamente especializado tanto en la elaboración, control de calidad(1,4), distribución, comercialización así como inspectores Zoosanitarios en el área de control de medicamentos.

La moderna tecnología en la Industria Farmacéutica es cada vez más compleja y por ende el Departamento de control de medicamentos (sector oficial) debe poseer un conocimiento adecuado de las técnicas de producción, control de calidad, -- comercialización (8), así como de los usos que se les dan a -- los diferentes productos, para poder modificar las técnicas -- de inspección. (5)

Los programas de inspección de productos Farmacéuticos -- deben incluir: Cursos de actualización por parte de la Dirección General de Sanidad Animal a inspectores Zoosanitarios en el área de control de medicamentos, capacitación del personal que labora en la Industria Farmacéutica en lo referente a -- normas técnicas (1) y administrativas que deben cumplir ante el sector oficial. En la capacitación se han de tomar en cuenta los rápidos adelantos de la Industria Farmacéutica, por lo que se deben alcanzar métodos modernos de inspección y tecnología de los productos modernos. (13)

En un moderno programa de inspección de productos Farmacéuticos, los Médicos Veterinarios Zootecnistas que trabajan en el sector oficial, Industria Farmacéutica Nacional y privada desempeñan un papel de importancia evidente, ya que ellos son los responsables de la selección, estudio y promoción de la elaboración de medicamentos tendientes a la prevención, -- erradicación y control de las enfermedades que atacan a los animales.

Tanto la Dirección General de Sanidad Animal, Industria--Farmacéutica y las Universidades deben de mantenerse en relación constante de los cambios científicos y tecnológicos que se suscitan en cada una de ellas, para que en una forma directa o indirecta contribuyan a mejorar los métodos de producción, elaboración y control de calidad de los productos Químico-Farmacéuticos y Biológicos, así como la difusión ética de los mismos. (1,3,6)

Los métodos de producción de productos Químico-Farmacéuticos y Biológicos están relacionados con muchos problemas que se observan en la elaboración y control de calidad, (14,10) por consiguiente las pruebas para establecer la calidad de los -- productos requiere del uso sistemático de toma de muestras -- tanto de materia prima, producto intermedio y producto terminado con el objeto de establecer procedimientos eficaces de control de calidad (2), además se requiere de técnicas de laboratorio adecuadas, así como complejos procedimientos de evaluación. (5)

Es fundamental que los productos Químico-Farmacéuticos y Biológicos, estén bajo la supervisión de Médicos Veterinarios Zootecnistas, Ingenieros Químico-Farmacobiólogos, Ingenieros -- Químico-Farmacéuticos, ya que estos son los responsables ante el gobierno y la Industria Farmacéutica de garantizar que los medicamentos para uso animal sean de óptima calidad. (6,12)

Los inspectores que laboran en la Dirección General de -- Sanidad Animal, deben encaminar sus inspecciones, siempre o-- rientando a la empresa con el fin de evitar posibles proble-- mas de contaminación y por ende evitar pérdidas durante la - producción, elaboración, distribución y comercialización. (8,- 9,7,4,10,11)

El objetivo del presente trabajo, es la actualización del manual de procedimientos en la Inspección de productos Quími-- co-Farmacéuticos y Biológicos que utilizan los inspectores -- Zoosanitarios que laboran en la Dirección General de Sanidad- Animal (Oficina de Inspección y Vigilancia Zoosanitaria). (2,- 1)

La actualización del manual de procedimientos es de impor-- tancia práctica por que no solamente va a guiar a los inspec-- tores Zoosanitarios en sus labores de inspección, sino que -- también será una fuente de consulta que ayudará a los Médicos Veterinarios Zootecnistas, Ingenieros Químico-Farmacobiólo--- gos, Ingenieros Químico Farmacéuticos responsables de las em-- presas (Industria Farmacéutica) ante el sector oficial, de -- estar al margen de lo que les exige el Departament de con--- trol de medicamentos (6,12) y de esta forma garantizar que -- los productos Químico-Farmacéuticos y Biológicos para uso en-- animales, sean de óptima calidad.

III. MATERIAL Y METODOS

El trabajo se desarrolló bajo la supervisión del M.V.Z. EDMUNDO GUTIERREZ RENOVATO, Jefe de la Oficina de Inspección y Vigilancia Zoonosanitaria (Departamento de control de medicamentos) de la Dirección General de Sanidad Animal, ubicada en Dr. Mora número 15 segundo piso en el Distrito Federal y del Dr. LUIS OCAMPO CAMBEROS, Jefe del Dpto. de Fisiología y Farmacología de la FMVZ-UNAM.

El material consistirá básicamente en consultas bibliográficas referentes a inspección de productos Químico Farmacéuticos y Biológicos y artículos relacionados con el tema, los cuales se recabarán en: La Oficina Panamericana de la Salud, Dirección General de Sanidad Animal, Dirección General de Inspección de la Secretaría de Salubridad y Asistencia y en la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootécnica, algunas de las cuales se encuentran enlistadas en el capítulo de bibliografía.

El método a seguir consistirá en revisar el manual de procedimientos de Inspección de productos Químico-Farmacéuticos y Biológicos que utiliza la Dirección General de Sanidad Animal (Oficina de Inspección y Vigilancia Zoonosanitaria) y actualizarlo, con base en la información existente.

El método se desarrollará por capítulos en la forma siguiente:

Capítulo I.-Aspectos Administrativos en la Inspección de productos Químico-Farmacéuticos.

Capítulo II.-Aspectos Técnicos en la Inspección de productos Químico-Farmacéuticos.

Capítulo III.Aspectos Administrativos en la Inspección de productos Biológicos.

Capítulo IV.-Aspectos Técnicos en la Inspección de productos Biológicos.

I.-ASPECTOS ADMINISTRATIVOS EN LA INSPECCION DE PRODUCTOS
QUIMICO-FARMACEUTICOS.

1o.-Identificación del inspector ante la empresa, este --
verificará: Licencia zoosanitaria, vigencia de la misma, --
giros a los que se dedica la empresa y deberá encontrarse la
licencia en un lugar visible. (2,3)

2o.-El inspector y la empresa nombrarán a sus testigos y
al final de la inspección se levantará el acta de inspección
en donde firmarán: empresa, testigos y el inspector.(2,3).

3o.-Responsable: Carta de aceptación del responsable vi-
gente y en un lugar visible, verificar vigencia de responsi-
va, horario del responsable, registro nacional de Médicos -
Veterinarios Zootecnistas. Esta documentación deberá estar en
un lugar visible. (2,3)

4o.-Verificar los pagos por vigencia de registro de pro-
ductos.

5o.-Responsable del laboratorio de control de calidad: --
Químico-Farmacobiólogo, Químico Industrial, Ingeniero Biólogo, --
Químico Farmacéutico. Deberán presentar documentación que los
autorice para fungir como responsables del laboratorio de --
control de calidad. (2,3,4)

6o.-El inspector solicitará a la empresa el oficio de --
autorización por parte de la Secretaría de Agricultura y Re-
cursos Hidráulicos para tener su propio laboratorio de cons-
tatación.

7o.-El inspector solicitará el libro de registro de antibióticos (libro de altas y bajas). (28,2,3)

8o.-Solicitar protocolos de elaboración los cuales deberán encontrarse aprobados. (2)

9o.-Solicitar los certificados de control de calidad.(2)_

10o.-Cuando son maquiladores, carta de autorización para tal efecto.

11o.-A importadores de producto terminado o antibióticos- deberán cumplir con los requisitos de las empresas importadoras, consumidoras y distribuidoras.

12o.-Cartel de identificación claro y a la vía pública -- con el nombre de la empresa y número de registro. (3)

13o.-Cartel a la vía pública con nombre del responsable y número de registro. (3)

II.-ASPECTOS TECNICOS EN LA INSPECCION DE PRODUCTOS QUIMICO FARMACEUTICOS.

1o.-Inmobiliario.-Generalidades.-Los medicamentos se --
deben fabricar, preparar, empaquetar, rotular y comprobar en
locales apropiados para tales fines.

Para determinar la idoneidad de los locales deben tenerse
en cuenta los siguientes elementos:

a)La compatibilidad con otras operaciones de fabricoación que
puedan efectuarse en los mismos locales o en otras contiguas;

b)Que sean suficientemente espaciosos para trabajar en ellos
y para colocar en orden y lógica todos los equipos y materia-
les, de forma que:

Se reduzca al mínimo todo riesgo de confusión entre distintos
medicamentos o sus componentes; se evite toda contaminación --
cruzada con otros medicamentos o sustancias y se reduzca al -
mínimo el riesgo de olvido de cualquier fase de fabricación.-

c)Todos aquellos factores físicos que puedan afectar a la -
calidad e inocuidad de los productos: Los edificios deben es-
tar planeados y construidos a prueba de animales e insectos;-
las superficies interiores (paredes, suelos y techos) deben --
de ser lisos y sin grietas; no han de desprender partículas -
y deben de ser fáciles de limpiar; si es preciso, desinfectar;

d)Que estén provistos de alumbrado, calefacción y ventila----
ción; si es preciso, acondicionamiento del aire necesario para
que la temperatura y la humedad relativa no deteriore el me-
dicamento, ni se alteren la precisión y el funcionamiento del
instrumental del laboratorio. (9, 10, 11, 13, 14, 15, 16)

2o.-Recintos de almacenamiento.-Los recintos deben ser -
suficientemente espaciosos, poseer un alumbrado satisfactorio
y estar dispuestos y equipados de modo que permitan colocar-

en orden y limpieza y sin humedad los materiales y productos almacenados, con regulación de temperatura y humedad cuando sea necesario; esos recintos deben permitir una separación -- suficiente y eficaz de los materiales y productos en cuarentena y de los restantes.

Debe disponer de recintos especiales y separados para almacenar: Las sustancias que presentan riesgos especiales de incendio y explosión; los productos muy tóxicos, narcóticos y que representen peligro de cualquier otra forma (esos recintos deben estar convenientemente protegidos contra el robo); los materiales y productos rechazados y retirados de la --- venta. (17)

30.-Área de cuarentena.--Revisar entradas y salidas de materia prima y que ésta se encuentre identificada. (2)

40.-Área de fabricación y proceso.--El área estéril deberá contar con trampas adecuadas, así como un sistema adecuado de esterilización que va desde luz ultravioleta, presión positiva, flujo laminar, o la combinación de algunos de ellos. (2)

50.-Área estéril.--(ver número 40 en inspección de productos biológicos).

60.-Área de acondicionamiento.--(empaquetado y etiquetado) Antes de proceder al empaquetado y al etiquetado de un determinado lote de medicamento, habrá que comprobar en los -- registros de (protocolo de análisis) fabricación y de inspección que el lote ha sido debidamente ensayado, aprobado y -- aceptado por el laboratorio de control de calidad.

Al terminar las operaciones de empaquetado y rotulación, se comprobará si el número de unidades de rotulación y de empaquetado entregadas es igual al número de unidades no utilizadas. Se destruirán todas las unidades numeradas sin emplear. (9)

7o.-Saneamiento.--Los locales destinados a la fabricación se mantendrán dentro de las normas de saneamiento establecidas por las autoridades sanitarias competentes. Hay que tenerlos limpios y ordenados, evitando la acumulación en ellos de desechos y la presencia de ratones, insectos etc. Debe de establecerse por escrito un programa de saneamiento en el que se indiquen: Las zonas que deben de limpiarse y a que intervalos; los procedimientos de limpieza y, si es necesario, el equipo y los materiales que deben emplearse; y el personal encargado y responsable de las operaciones de limpieza en las zonas de fabricación no se permitirá comer ni fumar y se prohibirá toda práctica antihigiénica.

El personal encargado de la fabricación debe disponer cerca del lugar de trabajo de retretes limpios, bien ventilados y en número suficiente, así como de lavabos y habitaciones para cambiarse la ropa. (10,11)

8o.-Bioterio.--(ver número 20o. en inspección de productos biológicos).

9o.-Condiciones físicas de los locales.--Todas las áreas deberán estar perfectamente definidas y separadas, tener iluminación adecuada, la cual podrá ser natural o artificial, suficiente para permitir la fácil lectura en cualquier lugar a juicio de la S.A.R.H., así como ventilación directa del exterior, por medio de puertas y ventanas o tener ventilación artificial que será aprobada por la S.A.R.H.

Deberá contar con tela de alambre en las ventanas y -- cuando sea necesario para los fines de control o producción, -- contará con los medios para regular el aire, contaminación -- microbiológica, polvo, humedad y temperatura, así como insectos y roedores.

a).-Los pisos serán lisos, de material impermeable o impermeabilizados con facilidad para su lavado y desinfección, de -- buena conservación y con declive para el escurrimiento del -- agua a las coladeras.

b).-Los muros serán lisos, pintados al óleo o revestidos con material impermeable o impermeabilizado, y el resto cuando -- menos pintado al temple.

c).-Techos lisos y esquinas redondeadas.

d).-Coladeras, deberán contar con cierre hidráulico y buen drenaje.

e).-Deberá contar con suficiente agua, con las tomas necesarias, según el tamaño del local, así como un gabinete sanitario; serán de material impermeable y contará con lavabos, -- mingitorios y excusados separados para hombres y mujeres.

f).-No deberá tener comunicación directa, ni entrada con casa habitación ni contar con animales domésticos.

g).-La instalación eléctrica deberá de preferencia estar -- oculta, de lo contrario será entubada y tendrá que permanecer en perfectas condiciones de aseo.

h).-Deberá contar con un extinguidor o equipo contra incendios en condiciones óptimas de funcionamiento, colocado en un lugar visible, sin estorbos y en cantidad necesaria, según las características del edificio. (2)

10.-Mobiliario.-Este deberá constar del mínimo indispensable para el desempeño del personal en sus labores diarias, a fin de evitar fatigas innecesarias, así como accidentes de trabajo por falta del mismo. (2)

11o.-Equipo.-El equipo usado para fabricación, proceso, empaquetado, etiquetado (acondicionamiento), pruebas y controles de calidad, deben de mantenerse de una manera ordenada y limpia y ser de diseño, tamaño y construcción adecuados y estar colocados en forma tal que permita su limpieza, mantenimiento y operación rápida, para lo cual fué diseñado y deberá de:

a).-Ser de tal material que su superficie al estar en contacto con los productos a elaborarse no sean aditivos o absorbentes, a fin de evitar alteraciones en los mismos.

b).-Tener un diseño que impida que cualquier sustancia que se necesite para su conservación, tales como lubricantes o enfriadores, no entren en contacto con el medicamento que puedan alterar la seguridad, identidad, potencia, calidad o pureza del mismo, más allá de las especificaciones oficiales u otras establecidas.

c).-Estar construido e instalado de tal manera que permita su ajuste, desarmado, limpieza y mantenimiento y así asegurar la confiabilidad de los procedimientos de control, uniformidad de producción y vías que alteren de cualquier manera la fórmula original del producto.

d).-Ser de tipo, tamaño y exactitud adecuados para cualquier prueba, medida, mezola, pesado u otras operaciones de proceso o almacenamiento.

e).-El equipo para pesar y medir utilizado en la producción - y en el control de calidad se debe calibrar y comprobar a -- intervalos regulares por métodos apropiados. Todas estas pruebas constarán de un protocolo.

f).-Se preste al uso al que está destinado.

g).-Sea fácil de limpiar a fondo cada vez que sea necesario.-

h).-Queden reducidas al mínimo las posibilidades de contami-- nación de los medicamentos y de sus recipientes durante la - fabricación; y esté reducido al mínimo el riesgo de confusión o de omisión de alguna fase del proceso de fabricación, como- la filtración o la esterilización.

El estado de funcionamiento de los aparatos de esterili-- zación se verificará por medio de diversos dispositivos de - registro, que se calibrarán previamente y que después se -- comprobarán a los intervalos pertinentes valiendose de méto-- dos aprobados. Para comprobar la eficacia de la esteriliza-- ción pueden emplearse los indicadores microbiológicos normalizados más convenientes.

El equipo y los utensilios de fabricación se limpiarán - con todo cuidado y, en caso de necesidad, se esterilizarán, - conservándolos después de acuerdo con instrucciones precisas- y formuladas por escrito. Siempre que sea preciso, se desmon-- tará y se limpiará cuidadosamente todo el equipo para supri-- mir cualquier residuo de medicamento que pudiese quedar de - operaciones anteriores. Todas estas operaciones contarán con un protocolo apropiado.

Todo el material empleado para el envasado aséptico se - comprobará a intervalos adecuados mediante técnicas micro- - biológicas.El equipo de pesado y medición empleado en la fa-- bricación e inspección de la calidad se calibrará y comproba-- rá a los intervalos p rtinentes valiéndose de métodos adecua-- dos.Todas estas operaciones contarán en un protocolo apropia-- do. (2, 3, 13, 14, 15)

12o.-Equipo y recipientes.-El contenido de todos los recipientes y envases empleados para la fabricación y almacenamiento en las distintas fases de la producción se indicará -- mediante etiquetas colocadas muy a la vista, en la que se -- pueda leer claramente el nombre o el número de clave de los materiales elaborados y los datos necesarios para identificar el lote. Los equipos mecánicos de fabricación ostentarán etiquetas análogas mientras estén funcionando. (2,12)

13o.-Precauciones contra la contaminación y la confusión (mezcla).-Todas las operaciones de fabricación se deben -- efectuar en locales independientes destinados exclusivamente a ese fin y con un equipo completo que sólo se utilizará en el local que le corresponda; de lo contrario, se adoptarán --- las medidas necesarias para excluir todo riesgo de contaminación cruzada o de confusión (mezcla). (2)

14o.-Laboratorio de control de calidad.-Deberá ser independiente de los demás departamentos y supervisado por un especialista competente directamente responsable ante la Dirección.

Las principales funciones del departamento de control de calidad serán:

- a).-Preparar por escrito instrucciones detalladas sobre la -- ejecución de cada prueba o análisis;
- b).-Autorizar o rechazar el uso de los productos semielaborados, si procede;
- c).-Autorizar o rechazar el uso de materiales de empaquetado y rotulación así como de los envases definitivos;
- d).-Autorizar o rechazar el uso de cada lote del medicamento-- acabado y listo para la distribución;

e).-Vigilar las condiciones de almacenamiento de las materias primas y los productos semielaborados.

f).-Fijar la fecha de caducidad y dar instrucciones para el almacenamiento, basándose en los resultados de las pruebas de estabilidad efectuadas en relación con las condiciones de conservación;

g).-Establecer (y, siempre que sea necesario, modificar) los resultados y normas de inspección; y

h).-Encargarse de analizar los medicamentos devueltos al establecimiento productor y de decidir si éstos deben ser lanzados de nuevo al mercado, rectificoados o destruidos. En un registro adecuado se hará constar el destino de éstos medicamentos.

Para el desempeño de sus funciones, el departamento de control de calidad tomará muestras (por ejemplo, de las materias primas y los medicamentos acabados) según los métodos establecidos. Cada muestra se rotulará en debida forma y parte de ella se conservará con fines de referencia. El departamento de control de calidad mantendrá asimismo un protocolo de análisis adecuado con los datos obtenidos en el estudio de todas las muestras tomadas. En dicho protocolo figurarán los siguientes datos: Los resultados de todas las pruebas realizadas, inclusive las observaciones y los cálculos, para comprobar si el producto se atiene o no a las especificaciones establecidas; la fuente de las especificaciones aplicadas; la firma de la persona o de las personas que han realizado la inspección; y el informe final, la decisión adoptada y la aprobación de un especialista habilitado. (2, 12, 13)

15o. -Manejo de productos.-Todas las materias primas que lleguen al laboratorio, deberán depositarse en un área de cuarentena, mientras se procede a su análisis.

- a).-Si se aprueba la materia prima por control de calidad, -- se rotulará en su almacén definitivo mientras se elabora el producto del cual formará parte.
- b).-Toda materia prima que se utilice en la fabricación debe proceder de los almacenes del propio laboratorio después de -- su aprobación por control de calidad.
- c).-Todas las materias primas rechazadas se deben identificar claramente y separarlas de las demás en un sitio especial, -- mientras se le dá el destino que corresponda.
- d).-Se adoptarán las medidas necesarias para excluir el riesgo de contaminación o de confusión, por lo que se deberá evitar en lo posible la fabricación simultánea de medicamentos -- distintos en las mismas zonas sin que exista separación material alguna.
- e).-Todas las operaciones en las que hay que procesar medicamentos muy activos se deben realizar en locales adecuados para evitar que estos productos contaminen a otros.
- f).-Invariablemente se realizarán órdenes de producción que deberán comprender todos los elementos, necesarios para poder fácilmente reconstruir la historia completa de la fabricación, del acondicionamiento y del control de calidad de cualquier lote o cualquier medicamento, incluyendo sus materias primas. Además deberá aparecer las firmas y autorizaciones del personal técnico competente que sea necesario según el caso. --
- g).-Se deberán conservar por un periodo de tiempo equivalente a la fecha de caducidad, muestras representativas de todas -- las materias primas y lotes de medicamentos producidos, así como órdenes de producción y análisis de control de calidad. --
- h).-Los lotes no deben de ser fraccionados o combinados -- durante la fabricación, a menos que pueden para referencias futuras protocolos de tales operaciones elaboradas por la -- Dirección técnica.
- i).-Todos los recipientes que contengan lotes de productos -- que se van a esterilizar habrán que llevar una señal que indique claramente si el contenido se ha esterilizado o no.

j).-Los productos sometidos a operaciones estériles se habrán de proteger contra todo riesgo de contaminación aplicando, por ejemplo, técnicas de flujo laminar y asegurándose de que el personal lleve blusas, gorros, mascarillas, guantes de caucho y cubre zapatos limpios y estériles. Además antes de -- vestirse y entrar a la zona estéril, el personal se lavará -- las manos con un desinfectante adecuado. (2,17,27)

16o.-Requisitos del personal.-Todo el personal que labora dentro del área de producción, acondicionamiento y almacenamiento, dentro del área estéril deberá: portar gorros, cubrebocas, batas y guantes, todo estéril según el caso.

a).-Se evitará cuidadosamente emplear en la fabricación de medicamentos a personas afectadas de enfermedades transmisibles o portadoras de gérmenes, o a sujetos que padezcan lesiones abiertas en la superficie de cuerpo. El personal de -- fabricación se someterá a un reconocimiento periódico. A fin de evitar los riesgos que pueda suponer para la salud la manipulación de productos peligrosos o activos, siempre que -- sea necesario, el personal encargado de la fabricación llevará: ropas, zapatos y gorros protectores, mascarillas que eviten la aspiración del polvo, etc; todos estos elementos de protección se dejarán en los locales en donde se utilizaron.- En ciertos casos, puede ser necesario limitar las salidas y -- entradas del personal en determinados recintos de trabajo -- especiales. Debe de instruirse a todo el personal para que -- reporte al supervisor cualquier condición que pueda tener -- un efecto contrario sobre algún medicamento.

b).-Todo el personal deberá estar aseoado tanto en su cuerpo como en su vestuario, el cual deberá cambiarse por lo menos 2 veces por semana, también llevará las uñas perfectamente recortadas. Se prohíbe estrictamente cualquier práctica antihi-- gienica dentro del local. (2,6,9.11,27)

170.-Muestreo.-Pueden tomarse muestras de: Las materias primas listas para su empleo; de los productos en curso de fabricación; de los productos acabados, y todo lote que el inspector juzgue sospechoso será objeto de un examen en el que se aplicarán los métodos estadísticos de muestreo. El fabricante debe conservar un cierto número de muestras de cada lote por si fuese necesaria una inspección ulterior. (2, 1, 13, - 15)

III.-ASPECTOS ADMINISTRATIVOS EN LA INSPECCION DE PRODUCTOS
BIOLOGICOS.

1o.-Identificación del inspector ante la empresa, este verificará: Licencia Zoosanitaria, vigencia de la misma, giros a los que se dedica la empresa y deberá encontrarse la licencia en un lugar visible. (2,3)

2o.-El inspector y la empresa nombrarán a sus testigos y al final de la inspección se levantará el acta de inspección- en donde firmarán: Empresa, testigos y el inspector. (2,3) -

3o.-Responsable: Carta de aceptación del responsable vigente y en un lugar visible, verificar vigencia de responsiva, - horario del responsable, registro nacional de Médicos Veterinarios Zootechnistas. Esta documentación deberá estar en un lugar visible. (2,3)

4o.-Verificar los pagos por vigencia de registro de productos. (4,7)

5o.-Responsable del laboratorio de control de calidad: -- Químico-Farmacobiólogo, Químico Industrial, Ingeniero Biólogo, - Químico Farmacéutico. Deberán presentar documentación que los autorice para fungir como responsables del laboratorio de -- control de calidad. (2,3)

6o.-El inspector solicitará a la empresa el oficio de -- autorización por parte de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos para tener su propio laboratorio de constatación.

7o.-Solicitará el libro de registros de cepas(altas y bajas)

8o.-Solicitar protocolos de elaboración los cuales deberán encontrarse aprobados.(2,3)

9o.-Solicitará los certificados de control de calidad.(2)

10o.-Cuando son maquiladores, carta de autorización para tal efecto. (2,4,7)

11o.-A importadores de producto terminado o cepas, deberán cumplir con los requisitos de las empresas importadoras, consumidoras y distribuidoras. (2,4,7)

12o.-Cartel de identificación claro y a la vía pública -- con el nombre de la empresa y número de registro. (3)

13o.-Cartel a la vía pública con nombre del responsable y número de registro. (3)

IV.-ASPECTOS TECNICOS EN LA INSPECCION DE PRODUCTOS BIOLOGICOS.

1o.-Area de cuarentena.--Revisar entradas y salidas de --
materia prima y que ésta se encuentre identificada.

a).--Contará con refrigeradores, congeladores, ceparios, cultivos
celulares. Verificar en éstos, temperatura y humedad. Con res--
pecto a ceparios y cultivos celulares verificar que cuentan --
con registros y se encuentren identificados.

2o.-Area de elaboración.--Subárea de: Bacterinas, vacunas,
sueros, antígenos y conjugados; estas áreas contarán con: Es--
tufas, refrigeradores, equipo de esterilización, equipo de --
cristalería, cámaras de fermentación y otros equipos que a ori--
terio del M.V.Z. responsable sea indispensables. El equipo de--
berá encontrarse limpio y en buen estado de funcionamiento du--
rante la elaboración.

a).--Todos los recipientes de sustancias biológicas llevarán --
en todas las fases de fabricación un rótulo bien pegado que--
permita identificar su contenido.

b).--Contará con protocolos de producción y análisis por lote--
de materia prima y producto terminado.

c).--Se prepararán instrucciones escritas en las que se deta--
llarán todas las fases de producción de cada producto. El per--
sonal no se apartará de dichas instrucciones sin el permiso --
del responsable. (2, 8, 12, 19)

3o.-Area de envasado.-El envasado debe de hacerse en salas exclusivamente destinadas a ese fin. Dispondrá de instalaciones especiales para transvasar cantidades específicas de sustancias biológicas terminadas de los depósitos donde se guarda el producto a granel a los recipientes definitivos.

a).-Contará con:Llenadoras, dosificadoras, liofilizadoras, tapadoras, engargoladoras. En esta área se verificará condiciones de higiene, esterilidad y se adoptarán medidas rigurosas de protección contra polvos y de asepsia para evitar que el preparado se contamine o altere durante el envase.

b).-Verificar área preestéril (ropa estéril). Puerta de doble-trampa para entrar al área estéril.(2,4)

4o.-Area estéril.-Verificar que se está revisando la campana de flujo laminar, deberá estar completamente limpia de polvo, comprobar que se están efectuando muestreos bacteriológicos dentro de ésta y calendarios de desinfección. Contará con presión positiva durante la elaboración. Dentro de ésta área se encontrará pintado, con acabado sanitario y no deberá encontrarse lavabo o drenaje de aguas dentro de ésta área. El local será de las dimensiones menores posibles dependiendo del tipo de empresa (chica o grande), techos bajos, superficie lisa, con objeto de que se pueda limpiar a fondo cada vez que vaya a utilizarse.

a).-El personal que labora dentro del área estéril debe de disponer del equipo que requiere ésta área para funcionar adecuadamente.

b).-El área de trabajo contará con mesas de acero inoxidable o de material impermeable de fácil desinfección y limpieza. -

c).-Tanques de crecimiento y tanques de recepción de acero -- inoxidable, vidrieria payrex o similar garrafrones y equipo -- de esta índole, bomba de transporte de líquidos. Todo lo anterior deberá estar en buenas condiciones de limpieza y de funcionamiento. (2,18,19,22)

5o.-Esterilizadores.-Deberán contar con control gráfico de temperatura o en su defecto con válvulas y control de tiempo. (25)

6o.-Laboratorio de control.-Con microscopio, balanzas -- analíticas, estufas u hornos de cepas, reactivos y vidrieria en general. Deberán encontrarse limpios y en orden.

a).-Destiladores de agua o agua destilada en garrafrones o en su defecto equipo de desmineralización de la misma. (2,25,3, - 20)

7o.-Area de acondicionamiento.-Verificar etiquetas y -- empaques.

8o.-Almacén de producto terminado.-Los productos deberán estar identificados (que reunan requisitos en cajas y etiquetas) como son: Nombre del producto, contenido, logotipo o -- símbolo del registrante, número de registro ante la S.A.R.H.,

nombre del registrante, fórmula, indicaciones, dosis, fecha - de caducidad, origen, número de lote etc. (28,2,3)

a).-Revisar registros de producto y compararlos con cajas y - etiquetas de producto terminado, para demostrar que no ha habido cambios en la composición del producto.

b).-Revisar cajas, etiquetas y literatura, las cuales deberán estar aprobadas y vigentes.

c).-Verificar la autorización de publicidad: Revistas y propaganda en general. (2,3,28,7)

9o.-Muestras.-Deberá contar con un museo de muestras por lote de producción.

10o.-Cámaras frías.-Congeladores y refrigeradores revisar que funcionan con capacidad suficiente y verificar la uniformidad de la temperatura en todo el interior de la cámara. -

11o.-Control de calidad.-Verificar que se efectúa el control de calidad del producto terminado.

a).-Dentro del control de calidad verificar que se realizan - los requerimientos mínimos de: Esterilidad, pureza, seguridad inocuidad, viabilidad y potencia.

b).-Comprobar que se efectuó método de aceleración para verificar liofilizado adecuado.

c).-Comprobar que se efectuan estudios de mercado, durante -- todo el periodo de vigencia por cada lote del producto.

d).-Comprobar que el bioterio cuenta con los animales apropia dos para correr las pruebas de control de calidad.

e).-Todas las pruebas que hayan de practicarse con una sustancia biológica determinada que exija el uso de microorganismos vivos, se llevarán a cabo en locales distintos de los destinados a la producción. A ser posible, todas las pruebas se -- practicarán en locales destinados exclusivamente a ese efecto (1,2,6,18,19,25,27,30,26)

12o.-Registros.-Se llevarán registros permanentes en donde se anotarán todos los datos relativos a las diferentes fases de fabricación, inspección, envase y distribución. Las -- memorias así constituidas se conservarán hasta la fecha de -- caducidad de cada lote del producto biológico y estarán en -- todo momento a disposición de las autoridades de la Dirección General de Sanidad Animal.(2,25,20,23)

13o.-Registros de cultivos.-Se anotarán en registros especiales todos los pases que se hayan practicado con cada uno de los cultivos existentes en el establecimiento, todos los -- cultivos estarán rotulados y se conservarán con las precaucio -- nea y orden debidos.

14o.-Muestras.--De cada lote se tomarán las muestras necesarias para enviarlas al laboratorio nacional de inspección - (tecamac o palo alto) o a un laboratorio particular. Se re-- tendrán muestras adicionales como material de referencia hasta la fecha de caducidad del lote, de manera que éste pueda - identificarse en cualquier momento.

a).--Todos los productos que terminaron su caducidad y que se encuentren en el laboratorio, el inspector procederá a incine-- rarlos, levantando el acta correspondiente.(4)

15o.-Material y equipo.--Comprobar que el equipo funcione-- correctamente y que se encuentre limpio durante la operación-- de trabajo.

a).--Verificar si la empresa cuenta con el equipo necesario -- para funcionar adecuadamente.(2,25)

16o.-Locales.--Deberán encontrarse en buenas condiciones - de limpieza, higiene, protección contra polvos, insectos y - otras plagas y contruidos con los materiales más convenien-- tes para tales fines.

a).--En todos los locales habrá instalaciones de agua corrien-- te (caliente y fría) y de desagüe.

b).--Se verificará que se toman precauciones adecuadas para - impe ir la contaminación del sistema de desagüe con afluentes peligrosas y la diseminación de microbios y virus patógenos - en el aire.

c).-Todos los edificios y locales deben estar constantemente limpios y en las debidas condiciones de higiene.(2,17)

17o.-Instalaciones de lavado y esterilización.-Adecuadas para el lavado de aparatos, dispondrá de autoclave, esterilizador de calor seco y filtros antibacterianos para la esterilización de las materias primas, cultivos y los aparatos.

18o.-Precauciones contra la contaminación.-Todas las operaciones con microorganismos esporógenos o virus se efectuarán en locales exclusivamente destinados para este fin y dotados de todo el material necesario que no podrá usarse fuera de esos locales.

a).-Los empleados deben permanecer en los locales que les correspondan y llevar prendas de protección, así como: calzado, gorros etc. adecuados que se dejarán en esos locales.

b).-Debe de reducirse al mínimo el número de visitantes y no se permitirá a éstos la entrada a las salas estériles. (25, - 19,21)

19o.-Personal.-Todo el personal que labora dentro de las diferentes áreas contará con: botas y overol (limpios) casco protector (hombres,) mujeres (gorro), goggles con mascarilla - contra polvo y gases en las áreas que así lo requieran.

a).-En el área estéril, contarán con ropa para tal efecto.

b).-El personal que labora en las diferentes áreas estará en buenas condiciones de salud.

c).-Está prohibido comer dentro de las áreas de trabajo, deberán contar con comedor o cafetería.

d).-Está prohibido transitar por las áreas de producción con ropa de calle.

e).-Es obligatorio trabajar con ropa limpia y adecuada que proporcione la empresa y tener especial cuidado en su persona principalmente en sus manos debiendo tener las uñas cortas al ras.

f).-Contarán con regaderas y sanitarios suficientes y gabinetes para cada persona. (2, 6, 10, 23, 24)

20o.-Bioterio.-Deberá contar con: Médico Veterinario -- Zootecnista que se encargará del control, alimentación, reproducción y sanidad en los animales.

a).-El bioterio deberá estar separado de las áreas de producción, almacenes y oficinas.

b).-Area de implementos de limpieza.-Contará con: Bolsas para desechos, batas, botas, overoles, guantes, gorros, cubrebocas escobas, cepillos, desinfectantes, jaulas y bebederos de reposición, detergentes, jabones y todo aquello que funcione como elemento de limpieza.

c).-Area de animales para consumo.-Animales que se encuentran sanos y se les puede utilizar para la investigación o correr alguna prueba; estos deberán estar identificados.

d).-Area de animales inoculados.-En ésta área los animales -- que se encuentran en experimentación, deberán estar debidamente identificados, indicando que tipo de experimento o prueba se está efectuando.

e).-Area de desechos.-Contará con crematorio y un estricto -- control de los desechos. Ejemplo: Camas, cadáveres; los desechos deberán ser empaquetados en bolsas de polietileno, las cuales estarán rotuladas e indicando el destino de las mismas.

f).-Area de equipo.-Contará con autoclave propio del bioterio, refrigerador y algún otro equipo que a criterio del

Médico Veterinario responsable sea indispensable.

g).-Area de almacén de alimento.--Se tendrá alimento suficiente para cada especie, el alimento deberá estar en tarimas, -- debidamente estibado, libre de humedad y separado de las -- áreas donde se encuentren los animales.

h).-Area de necropsias.--Contará con el equipo suficiente para tal efecto.

i).-Personal.--El personal que trabaja con los animales en la limpieza, deberá dedicarse exclusivamente a tal efecto y no podrá entrar al bioterio ninguna persona ajena; sólo que el Médico responsable lo autorice.

j).-a).--El personal que labora en el bioterio deberá contar con: Botas, overol, gorros, cubrebocas y deberá estar en buenas condiciones de salud.

j).-b).--El personal deberá contar con baños y excusado.

k).-Area de cuarentena.--En esta área deberán estar los animales que recientemente ingresaron al bioterio y no podrán pasar a otra área hasta que termine la cuarentena.

k).-a).--Los animales comprados a instituciones como laboratorios de control de calidad, no deberán ingresar al bioterio; sólo podrán ingresar cuando la empresa que los vende esté -- autorizada para la venta de animales de laboratorio.

l).-Area de inoculación y vacunación.-Todos los animales deberán estar identificados y aquellos que hallan terminado su prueba experimental o de constatación, deberán sacrificarse y por ningún motivo podrán venderse a otras empresas que los soliciten.

l).-a).-Nó se permitirá la salida del establecimiento de ningún animal vivo o muerto. Los animales muertos de alguna infección deberán incinerarse.

m).-Oficina.-Aquí se llevará un registro de: Compra venta de animales a empresas o bioterios; tipo de animales comprados -- fecha de la compra, porciento de mortalidad y nacimiento y un registro de animales muertos y su causa.

n).-Instalaciones.-Deberán encontrarse limpias, ventiladas, iluminadas, techos y pisos de fácil lavado, termómetro con higrómetro y en las diferentes áreas donde se encuentren animales deberán contar con tapetes sanitarios.

o).-Area de lavado de equipo.-Contará con suficiente agua para la limpieza de: Jaulas, charolas, bebederos y equipo en general.

o).-a).-En las áreas donde se encuentran animales, se verificará que las jaulas estén limpias, con suficiente cama y libres de humedad. (2,10,29,5)

V.-DISCUSION

En la actualidad la característica más común es la aparición de gran número de sustancias nuevas, así como de preparaciones y especialidades que contienen varios ingredientes activos, cuya calidad es sumamente difícil de analizar, y exige en muchos casos el empleo de métodos y aparatos nuevos, incluso antes de que éstos se hayan descrito en los manuales oficiales.

Se ha calculado que cada año se incorporan a el área médica varias sustancias medicinales nuevas, por lo cual es importante disponer de medios para establecer inmediatamente la oportuna vigilancia.

La inspección de productos plantea un problema en extremo difícil, que exige conocimientos precisos sobre muchos millares de productos. El número de sustancias disponibles es tan grande que resulta casi imposible que ningún servicio de inspección pueda dominar a fondo todo el problema y las farmacopeas suelen limitarse a describir cierto número de medicamentos básicos.

La diversidad de los conocimientos científicos necesarios para abordar el problema hace difícil o imposible que el personal de los servicios de inspección de productos Farmacéuticos esté al corriente de la verdadera avalancha de datos que continuamente se dan a conocer. Otro obstáculo es la necesidad de consultar publicaciones redactadas en diferentes idiomas, sobre ciencias muy distintas (química, bacteriología, virología, medicina etc.), para conocer los últimos adelantos. (9,10,12)

La inspección tiene por objeto proteger a los animales - contra el empleo de productos de mala calidad cuya fabrica-- ción por diversas causas está mal organizada: Falta de perso-- nal competente, métodos de trabajo defectuosos, o inspección-- insuficiente dentro del laboratorio.

El inspector debe estar capacitado para actuar en ciertos casos no sólo como inspector sino también como asesor, y en - condiciones de responder a preguntas relacionadas a la inspec-- ción. El inspector debe inspirar ante todo confianza y res-- peto.

La industria Farmacéutica puede contribuir a mejorar la - preparación de inspectores que no han adquirido todavía sufi-- ciente experiencia ofreciéndoles la posibilidad de trabajar - en las fábricas.

Actualmente para que un laboratorio productor de Farma-- ceúticos y Biológicos pueda funcionar, la Secretaría de Patri-- monio y Fomento Industrial exige requisitos mínimos de Insta-- laciones y sistemas de producción (27)

El presente trabajo se basó principalmente en publicacio-- nes de preparaciones que han de administrarse al hombre. Sin-- embargo, se concede igual atención a la inspección de prepara-- ciones de uso Veterinario.

VI.-CONCLUSION

Del presente trabajo se concluye, que los datos que están incluidos en el manual de procedimientos para la inspección - de productos Químico Farmacéuticos y Biológicos son los --- siguientes;

Químico Farmacéuticos:

- 1.-Recintos de almacenamiento
- 2.-Precauciones contra la contaminación y confusión (mezcla)-
- 3.-Laboratorio de control de calidad.
- 4.-Muestreo

Biológicos:

- 1.-Registros de fabricación, inspección, envase y distribución-
- 2.-Registros de cultivos.
- 3.-Precauciones contra la contaminación.
- 4.-Control de calidad.
- 5.-Bioterio.

Por lo tanto, y con base a la información recopilada si- se alcanzó el objetivo planteado.

VII.-BIBLIOGRAFIA

- 1.-Dirección General de Sanidad Animal S.A.R.H.:Requerimien--
tos mínimos de calidad que deberán llenar los productos --
Biológicos para animales.México D.F. B-9:B-11(1977)
- 2.-Dirección General de Sanidad Animal S.A.R.H.:Manual de --
normas y procedimientos técnicos para la inspección y vigi
lancia Zoonosanitaria.Unidad de Inspección y Vigilancia Zoo-
sanitaria. 1-3 (1978).
- 3.-Dirección General de Sanidad Animal S.A.R.H.: Ley Federal-
de Sanidad Fitopecuaria. Taller de la Dirección General de
Sanidad Animal. 25-33 (1979).
- 4.-Gutierrez R.E.: Comunicación personal.
- 5.-Hume C.W.:The UFAW Handbook on the care and Management of-
Laboratory Animals, Edited by UFAW. Churchill livingstone --
Edinburgo and London (1972).
- 6.-Código Sanitario de los Estados Unidos Mexicanos.:Ley y--
Reglamento para Prevenir y Controlar la contaminación Am--
biental. Edit.Porrúa, México D.F. 7-91(1976).
- 7.-Maquivar C.M.: Comunicación personal.

- 8.-Olascaaga C.R.:Producción control y distribución de productos Biológicos para uso animal en las Américas. Centro -- Panamericano de Zoonosis.(OPS-OMS) Vol.334:31-66(1976).
- 9.-Organización Mundial de la Salud.:Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas.Ser.Inf.Tecn. 307:35-42 (1965).
- 10.-Organización Mundial de la Salud.:Control de calidad de los productos Biológicos.Centro Panamericano de Zoonosis. Vol. XVII.No. 3-4:5-6(1975).
- 11.-Organización Mundial de la Salud.:Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas.Ser.Inf.Tecn.567:18-34(1975).
- 12.-Organización Mundial de la Salud.:Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas.Ser.Inf.Tecn.418:25-30(1969).
- 13.-Organización Mundial de la Salud.:Comité de expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones Farmacéuticas.Ser.Inf.Tecn.487:25-33(1972).
- 14.-Organización Mundial de la Salud.:Comité de expertos de la OMS en patrones Biológicos.Ser.Inf.Tecn.638(1979).

- 15.-Organización Mundial de la Salud,:Inspección de la calidad de las preparaciones Farmacéuticas,Ser.Inf.Tecn.240:-28-32(1961).
- 16.-Organización Mundial de la Salud,:Inspección de la calidad de las preparaciones Farmacéuticas,Ser.Inf.Tecn.249:-3-B (1961).
- 17.-Organización Mundial de la Salud,:normas generales para-Fábricas y Laboratorios de inspección.Ser.Inf.Tecn.178: -11-13(1959).
- 18.-Organización Mundial de la Salud,:Normas para sustancias-Biológicas,Ser.Inf.Tecn.323:9-11(1959).
- 19.-Organización Mundial de la Salud,:Normas para sustancias-Biológicas,Ser.Inf.Tecn.179(1966).
- 20.-Organización Mundial de la Salud,:Normas para sustancias-Biológicas,Ser.Inf.Tecn.178:20-31(1959).
- 21.-Organización Mundial de la Salud,:Normas para sustancias-Biológicas,Ser.Inf.Tecn.200:19-22(1960).

- 22.-Organización Mundial de la Salud. :Normas para sustancias-
Biológicas. Ser. Inf. Tecn. 237:84-87(1962).
- 23.-Organización Mundial de la Salud. :Normas para sustancias-
Biológicas. Ser. Inf. Tecn. 4:7-9(1959).
- 24.-Organización Mundial de la Salud. :Normas para sustancias-
Biológicas. Ser. Inf. Tecn. 180(1959).
- 25.-Organización Mundial de la Salud. :Uso de las especifica--
ciones Farmacéuticas. Ser. Inf. Tecn. 138(1957).
- 26.-Ruis S.H. :Rabia en caninos vacunados con virus vivo modi-
ficado, cepa flury. Veterinaria México. Vol. IX:73-75(1978) -
- 27.-Secretaría de Patrimonio y Fomento Industrial. :Requisitos
Mínimos de Instalaciones y Sistemas de Producción de la -
Industria Farmacéutica, Diario Oficial, México 18-23(1979).
- 28.-Secretaría de Salubridad y Asistencia. :Farmacopea Nacio--
nal de los Estados Unidos Mexicanos, Edit. Ofocina de coor-
dinación de la Secretaría de Salubridad y Asistencia ---
México (1974).

- 29.-Subsecretaría de Ganadería S.A.R.H.:Instructivo para el -
rotulado de los productos de uso Veterinario sujetos a --
control de acuerdo a la ley de Sanidad Fitopecuaria de --
los Estados Unidos Mexicanos:Instrucciones para productos
Biológicos:Anexo II para productos Químico Farmacéuticos,
Dirección General de Sanidad Animal (Dpto. de control de-
productos para uso animal.13-37(1980).
- 30.-United State Departament of Agriculture,:Animal and plan-
Healt Inspection service.Actin Deputy Administrator Vete-
rinary Services (1979).
- 31.-Zavaleta B.D. y Lucio B.:Estabilidad de las vacunas a --
virus vivo contra la enfermedad de newcastle elaboradas -
en México.Veterinaria México Vol.VII:84-87(1976).