



XXVII Seminario sobre Armonización del Registro y Control de Medicamentos Veterinarios

Buenas prácticas de manufacturas | Guía de fabricación de productos veterinarios



San Salvador, El Salvador
9 al 11 de noviembre, 2022

ANTECEDENTES

- **2018** Propuesta de la nueva Norma por Costa Rica
- **2019** Seminario Jamaica decisión de rever nuevamente la Norma

FORMACION DE GRUPO

Coordinador del Grupo de trabajo:

- **Uruguay (Oficial) Dra. Berta Chelle** vcnelle@mgap.gub.uy
 - **ADIPRAVE (Uruguay) Dr. Pablo Bringas** info@adiprave.com
 - **CEV (Uruguay) Dra. Mercedes Etcheverry** mercedesetcheverrygarre@gmail.com

Participantes Oficiales:

Argentina (Oficial) Dr. Federico Luna fluna@senasa.gob.ar

Brasil (Oficial) Dr. Marcos Vinicius de Santana marcos.leandro@agricultura.gov.br

Bolivia (Oficial) Dr. Esper Burgos Roman esper.burgos@senasag.gob.bo

Chile (Oficial) Dr. Fernando Zambrano fernando.zambrano@sag.gob.cl Dra. Carolina Marambio: carolina.marambio@sag.gob.cl

Colombia (Oficial) Dra. Aida Rojas aida.rojas@ica.gov.co

Costa Rica (Oficial) Dra. Tatiana Leal tleal@senasa.go.cr

Guatemala (Oficial) Dra. Maria Eugenia Paz mariaeugeniapazvet@gmail.com

México (Oficial): María Elena Gonzalez elena.gonzalez@senasica.gob.mx

Panamá (Oficial) Dra. Jezibel Donado idonado@mida.gob.pa

FORMACION DE GRUPO

Industria:

ALANAC (Brasil) Dr. Henrique Tada henriquetada@alanac.org.br

ALFA (El Salvador) Dr. Edgar Medina emedina@labis.com

ANALAV (México) Dr. Rogelio Cuellar Garcia rogelio@norvet.com.mx

ASIFAN (Costa Rica) Dra. Yuli Mateus ymateus@calox.com

ASOVET (Guatemala) Dr. Carlos Motta cmotta001@gmail.com

CADIN (Nicaragua) Dr. Ricardo Hoigjelle rhoigjelle@quimvetsa.com.ni

CAPALVE (Paraguay) Dra. Edith Gamarra lauda@lauda.com.py

CAPROVE (Argentina) Dr. Patricia Millares pmillares@caprove.com.ar

CIG (Guatemala) Lic Jorge Santa Cruz asovet@gmail.com

CLAMEVET (Argentina) Dr. Carlos Rufrano crufrano1@gmail.com

FENALCO (Colombia) Dra. Marlen Corredor Rueda mcorredor@fenalcobogota.com.co

INFARVET (México) Dra. Alexandra Luna aluna@canifarma.org.mx

REUNIONES URUGUAY

Grupo conformado por parte Oficial:

- Q.F. Isabel Alonzo
- L.Q. Mariana Pesqueira
- Dra. Natalia Cardozo
- Dra. Johanna Segovia
- Dra. Laura Gutierrez
- Dra Berta Chelle

Grupo Conformado parte Privada:

- **CEV:**
 - Q.F. Pilar Acuña
 - Dra. Mercedes Etcheverry
 - I.A. José Mantero
- **Asesora GMP.**
 - Q.F. Lucia Carpiuc
- **ADIPRAVE:**
 - Dra. Elizabeth Nogueira
 - Q.F. Claudia Toledo

REUNIONES URUGUAY

- **Inicio diciembre 2019**

- **Reuniones presenciales hasta marzo 2020**
Reuniones Zoom Julio 2020 hasta julio 2021

- **Reuniones zoom Presenciales**

- **Luego del Camevet 2021:**

- **19/04/2022**

- **14/06/2022**

- **1/09/2022**

- **25/10/2022**

COMUNICACIONES CON EL GRUPO

- **30/11/2021** se envía a Secretaría de Camevet el documento completo para circular sin anexos, Se había acordado hacerlo en el Seminario anterior
Se circula el 21/12/2022 y se otorga 60 días de plazo para comentarios:
- **Guía de la versión:**
- **En los capítulos 1 a 4 el texto, se dejaron solo los comentarios de Costa Rica y Méjico, que remitieron su respuesta posteriormente a la segunda ronda. Estos capítulos, ya tienen integrados todos los comentarios aceptados de la Primer y segunda ronda. Estos capítulos están en esta ocasión, en su tercer ronda de consulta.**
- **Los comentarios de otros países, remanentes en los capítulos 1 a 4, se deben a temas que deberán ser tratados en conjunto por ser considerados importantes. (Están marcados en amarillo)**
- **En el texto de los Capítulos 5 al 7 tienen integrados todos los comentarios aceptados de la Primer ronda, recibidos hasta el 17/9/2021. Tienen en esta ocasión, su segunda ronda.**
- **Se marca en rojo, aquel texto que fue modificado del texto ya enviado en la segunda circulación, para adaptar los comentarios recibidos.**
- **Los capítulos 8 al final, son enviados en su primer ronda.**
Se reciben comentarios Del Sector oficial de México

COMUNICACIONES CON EL GRUPO

- **30/05/2022**
- Se envía nuevamente Guía y documento donde se hace hincapié de los temas que se quieren tratar en zoom
- **15 de junio 2022:** Se realiza reunión vía Zoom a las 11 horas Uruguay con los Integrantes del Grupo y se envía nuevamente documento
- Se recibe comentarios Sector oficial de Costa Rica y Caprove Argentina
- **15/09/2022** Se circula Guía con lo acordado en Reunión Zoom y comentarios de Costa Rica y Caprove(1 mes de plazo para comentarios)

COMUNICACIONES CON EL GRUPO

- Se reciben comentarios:
- CADIN Nicaragua
- Sector Oficial Colombia
- CAPROVE Argentina
- **4/11/2022** se manda a Secretaria de Camevet el documento para Circular con contestación a comentarios

TEMA PRINCIPAL

- **3.5 Instalaciones especiales**
- Las operaciones para la fabricación de **hormonales, β -lactámicos, citostáticos, ectoparasiticidas y productos biológicos** deben realizarse en edificios separados y autónomos o instalaciones independientes y autónomas, en ambos casos deben demostrar que no hay contaminación cruzada y contaminación al exterior.

3.5 Instalaciones especiales Ectoparasiticidas

- **Tema 1. Numeral 1.1 Alcance y 3.5 Áreas especiales para Ectoparasiticidas**
- Históricamente se ha utilizado el término “**pesticida**” para denominar los productos de uso tópico, utilizados como antiparasitarios externos (baños, pipetas, etc). El término “pesticida” no tiene una definición clara.
- Estos productos hoy no se consideran en todos los países como **productos farmacológicos**, sino que se aplican **criterios de menor exigencia desde el punto de vista farmacéutico en cuanto a infraestructura y calidad de materias primas, pero se tiene un cuidado mayor, en cuanto a la autocontención de las instalaciones** en donde se elaboran. Es por ello, que **debía aclararse que la nueva norma, los incluía, como un producto más dentro de los medicamentos veterinarios farmacológicos**. Esto se debe principalmente a que históricamente estos productos incluyen activos de mayor toxicidad, utilizados en concentración altas (ej. ethion al 40%).

3.5 Instalaciones especiales Ectoparasiticidas

- Actualmente la exigencia es de plantas exclusivas, autocontenidas y segregadas. Incluso se discute acerca de la necesidad de edificios independientes. También se incluyen requisitos de distancia mínima de estos edificios respecto a las plantas que elaboran otras líneas de productos veterinarios.
- **El cambio se plantea ahora, frente a la utilización de algunos de estos activos en formulaciones tópicas o inyectables, que no poseen estos requisitos para su producción.**
- En este caso tenemos por ejemplo el triclorfon, en donde hay formas farmacéuticas tópicas (polvo, pour on, baños (grandes animales y pequeños), orales (suspensiones, geles, pastas) e inyectables. También el Fluazuron, como pour on o inyectable.

3.5 Instalaciones especiales Ectoparasiticidas

- Para cada una de ellas, el activo es el mismo, pero las condiciones de producción en cuanto a los requisitos de su segregación, son diferentes..
- Es por ello, que se plantea evaluar los requisitos a aplicar a estos productos, en cuanto a **cuáles de ellos requieren la exigencia de áreas especiales para su elaboración y si se llegara a la conclusión que esos activos lo requieren, si todas sus formas farmacéuticas deben ser incluidas o no.**

3.5 Instalaciones especiales Ectoparasiticidas

- Reunión se estuvo de acuerdo de trabajar en este punto
- 5/9/2022. Se recibe el texto propuesto por parte de Argentina (S. Privado), para la separación clara de activos que deben ser tratados en planta de ectoparasiticidas, este texto no fue modificado en su contenido, pero si en su forma para adaptar al resto del texto
- **Áreas especiales para Ectoparasiticidas**
- **Con respecto a ectoparasiticidas, considerando que contienen sustancias de alto riesgo de toxicidad tanto para seres humanos como para animales y para el medio ambiente; así como también considerando el riesgo de contaminación cruzada y de exposición a estas sustancias durante la fabricación en base al tamaño de lote, tipo de forma farmacéutica y modo de uso, se definen dos subclasificaciones para su elaboración:**
- **Ectoparasiticidas de aplicación externa en animales o su hábitat.** Estos deberán ser **formulados, envasados y rotulados en instalaciones exclusivas, segregadas y autocontenidas.** En este sentido, se incluye en Cuadro 1, un listado de principios activos ectoparasiticidas cuya presencia en un producto veterinario los encuadra dentro de esta categoría. Se incluye en Cuadro 2, las excepciones que se contemplan.

3.5 Instalaciones especiales Ectoparasiticidas

- **Ectoparasiticidas utilizados en formulaciones de uso interno** (oral o Inyectables). Estos podrán ser elaborados en áreas generales, por campañas, con validación de limpieza posterior (ejemplos: avermectinas, benzoilureas, espinosinas, isoxazolininas, etc.

Cuadro 1. Listado Positivo de principios activos en instalaciones segregadas y autocontenidas.

Los productos veterinarios que contengan al menos un principio activo incluido por su clasificación química en el listado siguiente deberán ser elaborados en instalaciones exclusivas, segregadas y autocontenidas.

Clasificación.	Ejemplos.
Amidinas – Dimidinas	Amitraz, Cimidazol
Carbamatos	Carbaril, Propoxur
Fenilpirazoles	Fipronil, Piriprol
Neonicotinoides	Imidacloprid, Tiametoxan
Organofosforados	Clorpirifós, Triclorfón, Diazinón, Diclorvós, Etión, Naftalofós.
Piretrinas y piretroides	Cipermetrina, Deltametrina, Permetrina, Tetrametrina

Cuadro 2. Se contemplan las siguientes excepciones

Componente químico.	Condiciones.
Triclorfón	cuando forma parte de productos a ser administrados por vía oral
Naftalofós	cuando forma parte de formulaciones inyectables
Amitraz	cuando forma parte de productos a ser administrados por vía ótica

3.5 Instalaciones especiales β -lactámicos.

- **Tema 2. Numeral 3.5 Áreas especiales para β -lactámicos.**
- La norma en elaboración utiliza como documentos base los textos de BPM de la Unión Europea y OMS (42 a 48). **En la UE. Punto 7. Anexo 4. Anexo para productos veterinarios**, se explicita una **diferenciación entre los requisitos para la elaboración conteniendo β -lactámicos para uso humano y animal. Para el uso veterinario, permite la elaboración en plantas no exclusivas, en sistema de campaña, con validación de limpieza apropiada. Esta diferencia radica en que los riesgos de hipersensibilidad para las especies de destino animal, son de menor riesgo (aunque existen) que para los seres humanos. **Argentina plantea que se permita, el uso de estas instalaciones para otros farmacológicos, fabricando β -lactámicos en campañas. Esto implicar dejar de exigir áreas exclusivas, pasando a ser áreas autocontenidas****

3.5 Instalaciones especiales β -lactámicos.

- Se plantea evaluar esta modificación, así como las exigencias anexas que se pudieran plantear para la protección al personal, al ambiente, etc. También si se requiere o no, explicitar condiciones de producción particulares cuando se trabaje con estos productos en campaña. (ejemplo, mecanismos de reducir el riesgo de contaminación cruzada).
- Se incluye a continuación texto marcado con celeste basado en la UE y texto original marcado en amarillo. Cabe destacar que luego de tomada la decisión, se modificarán en consecuencia los demás párrafos (texto en rojo) y puntos del documento
- Argentina propuso el cambio. Costa Rica manifestó su apoyo al texto original, pero se encuentra dispuesta a escuchar los argumentos de Argentina. Uruguay apoya la redacción basada en el texto de UE.
- Uruguay solicita además, que se establezca si las solicitudes basadas en los textos de UE se restringen solo a penicilánicos o a betalactámicos, entendiendo que el segundo término es más amplio. UE solo explica las salvedades aplicadas a penicilánicos. ¿Que sucede por ejemplo con las cefalosporinas

3.5 Instalaciones especiales β -lactámicos.

- Los productos β lactámicos deben fabricarse en instalaciones independientes y autónomas o áreas segregadas que cumplen con requisitos especiales detallados en anexos a la presente norma. En dichas instalaciones podrán elaborarse, además, productos que contengan activos diferentes de los grupos β lactámicos toda vez que se trabaje en campaña y se cuente con validación de limpieza.
- 28/8/2020
- Argentina: Solicita modificar, permitiendo la fabricación de betalactamicos en áreas no exclusivas, sino en campañas, con validación de limpieza. Indica “ Esto se encuentra justificado en el Anexo IV de la GMP de la UE para productos veterinarios”.
- **Respuesta:** queda a discusión. Es cambio de concepto importante.
-
- 23-7-2021
- Costa Rica apoya la redacción original, pero está dispuesta a escuchar la posición de Argentina.

3.5 Instalaciones especiales β -lactámicos.

- Uruguay: texto desde la UE. Punto 7. Anexo 4. Para productos Veterinarios distintos de los medicamentos veterinarios inmunológicos.
- Los productos β -lactámicos, pueden fabricarse en instalaciones reservadas y con autocontención, pueden aceptarse en el caso de instalaciones reservadas exclusivamente a la fabricación de medicamentos veterinarios. No obstante, se tomarán todas las medidas necesarias para evitar la contaminación cruzada y cualquier riesgo para la seguridad del trabajador de acuerdo con la guía. En estas circunstancias, los productos que contienen penicilinas se fabricarán por campaña y se seguirán de procedimientos de descontaminación y limpieza adecuados y validados.
- El uso de penicilinas en medicina veterinaria no presenta los mismos riesgos de hipersensibilidad en los animales que en seres humanos. Aunque se han registrado episodios de hipersensibilidad en caballos y perros, hay otros materiales que son tóxicos a determinadas especies. P ej. Los antibióticos ionóforos en caballos. Aunque sería deseable que se cumplieran los requisitos de que los productos se fabriquen en instalaciones reservadas y con autocontención (punto 3.6) pueden aceptarse en el caso de instalaciones reservadas exclusivamente a la fabricación de medicamentos veterinarios. No obstante se tomaran todas las medidas necesarias.....

3.5 Instalaciones especiales β -lactámicos.

15/6/2022. Se modifica el texto de acuerdo a lo comentado en reunión y a la norma EU. Se trajo lo relativo a este punto del capítulo 7.

- **Modificación de texto**
- Los **productos β lactámicos** deben fabricarse ~~en instalaciones independientes y autónomas o áreas segregadas~~ Área auto contenida y segregada que cumplen con requisitos especiales detallados en anexos a la presente norma.
- En dichas instalaciones podrán elaborarse, ~~además,~~ productos que contengan activos diferentes de los grupos β lactámicos toda vez que se trabaje en campaña.

3.5 Instalaciones especiales β -lactámicos

- No obstante, se tomarán todas las **medidas necesarias para evitar la contaminación cruzada y cualquier riesgo a la seguridad del trabajador** de acuerdo a esta guía. Se seguirán **procedimientos de descontaminación y limpieza adecuados y validados**, con especial énfasis en contaminación cruzada al finalizar la campaña.
- Cuando las condiciones de producción de los productos no segregados sean diferentes a las establecidas en un área autocontenida para β lactámicos, deberá realizarse un **análisis de riesgo** para el producto no segregado que contemple esta situación. En este caso se incluye como ejemplo los inyectables, que requieren diferenciales de presión diferentes a los de una elaboración de β lactámicos. Deberán, por lo tanto, evaluarse medidas necesarias tanto para proteger la calidad del producto no segregado como del β lactámico.

3.5 Instalaciones especiales β -lactámicos

- Para los productos no segregados elaborados en campaña en instalaciones de β lactámicos, deberán incorporar en su etiquetado la leyenda “*puede contener trazas de β lactámicos*” o similar. Que notifique a los usuarios el riesgo adquirido en su fabricación

3.5 Instalaciones especiales β -lactámicos

- **Instalaciones especiales**
- 5/9/2022. Texto modificado con lo acordado en la reunión del 15/6/2022, en donde en las plantas de betalactámicos se pueden elaborar productos no segregados, siempre y cuando se realice una validación de limpieza y un análisis del riesgo apropiada.
- Se aclaran, además, cuales activos que deben ser segregados para una planta de ectoparasiticidas y que formas farmacéuticas pueden ser elaboradas en áreas comunes.
- 3/11/2022 Uruguay
- **Se propone re evaluar el punto de penicilánicos, ya que luego de entender el concepto que planteó Argentina, se quiere evaluar la posibilidad de incorporar en las líneas generales, los penicilianicos. Ya que al quitar el riesgo de ser alérgenos, se podría considerar. Siempre basado en los comentarios de Esto se encuentra justificado en el Anexo IV de la GMP de la UE para productos veterinarios”.**

FUTURO

- DECISION DE PRODUCCION DE BETALACTÁMICOS:
- Puede ser dejado las dos alternativas de producción
- ANEXOS:
- Agua
- Inyectables
- Biológicos
- Ectoparasiticidas



XXVII Seminario sobre Armonización del Registro y Control de Medicamentos Veterinarios

Muchas Gracias

Dra. Berta Chelle Uruguay



San Salvador, El Salvador
9 al 11 de noviembre, 2022