

Buenas prácticas de manufacturas

Guía de fabricación de productos veterinarios

Berta Chelle
Isabel Alonzo
Uruguay





ANTECEDENTES

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



FORMACION DE GRUPO

Coordinador del Grupo de trabajo:

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

Participantes Oficiales:

- **Argentina** (Oficial) Dra. Gisela Papaleo

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 jdonado@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:





REUNIONES URUGUAY

Inicio diciembre 2019.

Luego del CAMEVET 2021	Luego del CAMEVET 2022
Reuniones periódicas del grupo de trabajo Uruguay.	GUIA. <ul style="list-style-type: none">• Incluye comentarios de Argentina, Colombia, Nicaragua y Costa Rica.• Propuesta de modificaciones discutidas en abril de 2022.• Enviado a circulación el 4/11/2022. <p>Se solicitará nuevamente su circulación.</p>
	Avance 2023: <ul style="list-style-type: none">- Anexo Agua. Próximamente en su primer circulación.- Anexo BIOLÓGICOS. Próximamente texto acordado en Uruguay.





β lactámicos



Estado Actual del Documento principal de la guía.

A. Áreas de producción de β lactámicos

- **TEXTO UNION EUROPEA.**

Fabricación de medicamentos veterinarios que contengan penicilinas.

7. 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 estos 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 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 penicilina **se fabricarán por campañas** y se seguirán de procedimientos de descontaminación y limpieza adecuados y validados.



Estado Actual del Documento principal de la guía.

A. Áreas de producción de β lactámicos

TEXTO PROPUESTO ACTUAL:

Los productos β lactámicos deben fabricarse en **Área auto contenida y/o segregada** que cumplen con requisitos especiales detallados en anexos a la presente norma.

En dichas instalaciones **podrán elaborarse, productos que contengan activos diferentes** de los grupos β lactámicos toda vez que se trabaje en **campana**

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 auto-contenida 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.

Para los productos no segregados elaborados en **campana con 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.



Estado Actual del Documento principal de la guía.

A. Áreas de producción de β lactámicos

- **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 y **se encuentra estudiando dos modificaciones:**
 - Aplica solo a penicilánicos (basado en Unión Europea). **Evaluar la pertinencia para Cefalosporínicos.**
 - Modificar la propuesta de Argentina. **Fabricar en campaña los betalactámicos/cefalosporínicos con validación de limpieza.**





Ectoparasiticidas.



Estado Actual del Documento principal de la guía.

B. **Ectoparasiticidas.** – sin modificaciones respecto a 2022.

Formas farmacéuticas:

Ej. Triclorfon.

Tópicas.

- Polvo
- Pour on
- Baños (grandes y pequeños animales)

Orales

- Suspensiones
- Geles
- Pastas.

Inyectables.

- Soluciones.

Ej. Fluazuron.

Tópicas:

- Pour on

Inyectable.

- Soluciones.

Ej. Amitraz.

Tópicas:

- Pour on o baños

Oticos.

- Soluciones.
- Suspensiones.

- PA de Alta toxicidad.
- Altas concentraciones.
- Uso tópico o externo.

Como únicos PA o combinados con otros.

Ej. Ivermectinas o abamectinas.

Ej. Mebendazol.



Estado Actual del Documento principal de la guía.

B. Ectoparasiticidas. – sin modificaciones respecto a 2022.

d. Áreas especiales para Ectoparasiticidas:

..... 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.
- **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.





Estado Actual del Documento principal de la guía.

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



Estado Actual del Documento principal de la guía.

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





Avances 2023





Avances 2023: Agua para Uso Farmacéutico.

- **Revisión de propuestas anteriores.**
 - Contenido del texto original de Costa Rica, de 2018.
- **Revisión de normativa Internacional.**
 - **OMS** (34-46-54-55)
 - **FDA** (US Food and Drug Administration)
 - Guide to inspections of high purity water systems. Maryland, US Food and Drug Administration, 1993 - <http://www.fda.gov/ICECI/InspectionGuides>.
 - US Food and Drug Administration. Guide to inspections of high purity water systems, high purity water systems (7/93), 2009. <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074905.htm>
 - **USP** (*<1231>WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES*)
 - **EMA** (*EUROPEAN MEDICINES AGENCY*)
 - *Guideline on the quality of water for pharmaceutical use, 20 July 2020. (vigente en 2021)*
 - Questions and answers on production of water for injections by non distillation methods. EMA/INS/GMP/443117/2017.
 - **European Pharmacopoeia** (Ph. Eur.) 10th Edition
 - Water purified (0008)
 - Water for Injection (0169)
 - Water for preparation extract (2249)
- **Revisión de la normativa en algunos Países CAMEVET**
 - (Argentina, Chile, Costa Rica).



Avances 2023: Agua para Uso Farmacéutico.

USP <1231> WATER FOR PHARMACEUTICAL PURPOSES

- Este capítulo está destinado a ser educativo, y el usuario también debe consultar las regulaciones o pautas existentes que cubren la buena fabricación de los Estados Unidos e internacionales (ICH, OMS, FDA, EMA), así como guías operativas y de ingeniería y / u otra guía regulatoria que aplique para el agua.
- Es responsabilidad del usuario asegurarse de que:
 - La selección del tipo y las especificaciones del agua son adecuadas para el uso previsto.
 - La producción y calidad del agua cumplen con las normas y directrices gubernamentales aplicables.
 - Se cumplen las especificaciones de la farmacopea para los tipos de agua utilizados en las monografías.
 - El agua utilizada en la preparación de reactivos para análisis o la realización de pruebas requeridas cumple con los requisitos de la USP.





Avances 2023: Agua para Uso Farmacéutico.

OMS.

- WHO Good manufacturing practices: water for pharmaceutical use (WHO Technical Report Series, No. 970, Annex 2, 2011). Informe 46.
- WHO Good manufacturing practices: Production of water for injection by means other than distillation (WHO Technical Report Series, No. 1025, Annex 3, 2020). Informe 54.
- **WHO good manufacturing practices: water for pharmaceutical use (WHO Technical Report S Series, No. 1033, Annex 3, 2021). Informe 55.**

VS

FDA

- Guide to inspections of high purity water systems. Maryland, US Food and Drug Administration, 1993 - <http://www.fda.gov/ICECI/InspectionGuides>.
- US Food and Drug Administration. Guide to inspections of high purity water systems, high purity water systems (7/93), 2009. <http://www.fda.gov/ICECI/Inspections/InspectionGuides/ucm074905.htm>





Avances 2023: Agua para Uso Farmacéutico.

OMS 54: Anexo 3 (WFI)

- **Cuando se utilicen métodos de producción distintos de la destilación, se debe garantizar:**
 - La calidad del agua de alimentación
 - La secuencia de etapas de purificación requerida.
 - El grado de pretratamiento requerido.
 - Puntos de muestreo debidamente diseñados y ubicados.
 - Los controles del sistema-monitoreo en línea.

OMS 55 Anexo 3 (WFI)

- **BWFI** se puede preparar, por ejemplo, por destilación como paso final de purificación.
- Alternativamente, puede producirse por otros medios que la destilación:
- desionización, electrodesionización, nanofiltración, ultrafiltración, descalcificación, descalcificación, prefiltración y desgasificación, tratamiento ultravioleta, junto con otras técnicas, se puede considerar junto con un Osmosis Reversa de paso simple o doble.



Avances 2023: Agua para Uso Farmacéutico.

OMS 46

- AGUA PURIFICADA

Preparada por combinación de **ósmosis reversa, ultrafiltración, electrodeionización y destilación**. A partir de AGUA POTABLE por lo menos.

- AGUA PARA INYECTABLES

Obtenida a partir de AGUA POTABLE que ha sido tratada adicionalmente o de AGUA PURIFICADA.

No indica método de obtención, hace referencia a Farmacopeas.

- AGUA ALTAMENTE PURIFICADA

Es referenciada en la farmacopea europea. Presenta especificaciones iguales a las de agua para para inyectable, pero se puede obtener por otro proceso (**Ósmosis + Ultrafiltración + Deionización**).

OMS 55 – AGUAS A GRANEL

- AGUA PURIFICADA

Preparada por combinación de **intercambio iónico, ósmosis reversa, ultrafiltración, electrodeionización** a partir de AGUA POTABLE por lo menos.

- AGUA PARA INYECTABLES (BWFI)

Obtenida a partir de AGUA POTABLE que ha sido tratada adicionalmente o de AGUA PURIFICADA.

BWFI se puede preparar, por ejemplo, por **destilación** como el paso final de purificación.

Alternativamente, BWFI puede producirse por otros medios que la destilación. Técnicas como **desionización, electrodesionización, nanofiltración, ultrafiltración, descalcificación, prefiltración y desgasificación, tratamiento ultravioleta**, junto con otras técnicas. Se puede considerar junto con un **Osmosis Inversa de paso simple o doble sistema**.



Avances 2023: Agua para Uso Farmacéutico.

- Se utiliza texto normativo Europeo (OMS 55), como base para la elaboración del Anexo agua para uso farmacéutico Veterinario.
- Se encuentra en preparación para su envío a Primera circulación en el grupo de trabajo.
- Implica creación de anexos al cuerpo de la Guía.
 - Gestión de cambios.
 - Análisis de Riesgo.





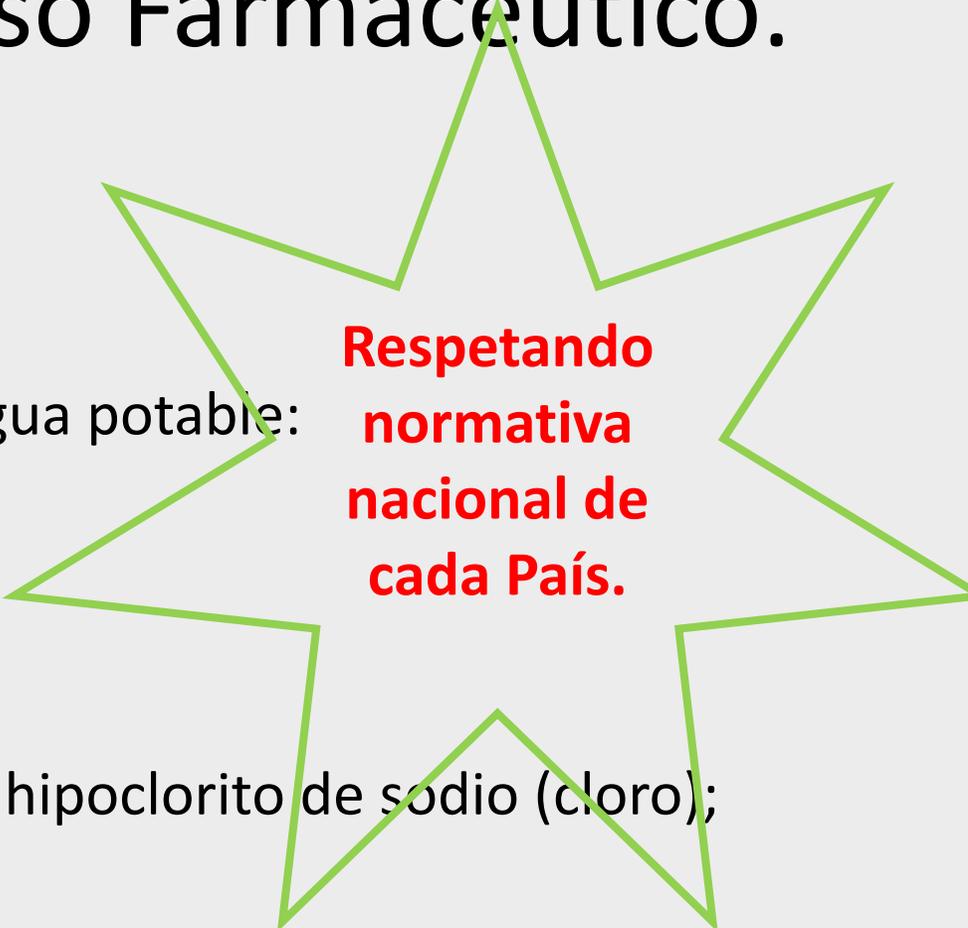
Avances 2023: Agua para Uso Farmacéutico.

Tipos de Agua a Producir.

Agua potable

Ejemplos de procesos típicos empleados para producir agua potable:

- Desalinización;
- Filtración;
- Ablandamiento;
- Desinfección o higienización, por ejemplo, con ozono o hipoclorito de sodio (cloro);
- Eliminación de hierro (ferroso);
- Precipitación.
- Reducción de la concentración de materiales orgánicos e inorgánicos específicos.



**Respetando
normativa
nacional de
cada País.**





Avances 2023: Agua para Uso Farmacéutico.

Tipos de Agua a Producir.

Agua purificada a granel.

- Se puede usar cualquier técnica de purificación apropiada o secuencia de técnicas para preparar BPW.
- El BPW podría prepararse, por ejemplo, mediante intercambio iónico, ósmosis inversa (RO), RO/electrodesionización (EDI), ultrafiltración o cualquier combinación de estas técnicas.

Agua para inyectables a granel .

- El BWFI puede prepararse, por ejemplo, por destilación como paso final de purificación o considerar técnicas como desionización, electrodesionización, nanofiltración, ultrafiltración, ablandamiento del agua, desincrustación, prefiltración y desgasificación, tratamiento ultravioleta, junto con un sistema de ósmosis inversa de paso simple o doble.





Avances 2023: Agua para Uso Farmacéutico.

Validación propuesta. OMS 55

FASE 1:

- Periodo de 2-4 semanas de ensayo.
- Muestreo intensivo

FASE 2:

- Si la fase 1 fue satisfactoria.
- Periodo de otras 2-4 semanas de muestreo intensivo similar.
- El agua puede ser usada con fines productivos.

FASE 3 (OMS):

- Se desarrolla durante 1 año luego de finalizada exitosamente la fase 2.
- El objetivo demostrar confiabilidad a largo plazo

**USP define
un periodo
de prueba
equivalente
a fase 3.**





Próximas acciones.

- **Se definió el texto de Anexo de Agua.**
 - Circulación con los miembros del grupo.
- **Necesidad de actualizar el contenido del texto central** de la guía, con agregados de **anexos** específicos.
 - Anexos para **análisis de riesgo**.
 - Anexo para **Control de Cambios**.
 - Def. Control de cambios: Programa destinado a documentar cualquier cambio o variación que se realice sobre cualquier proceso alcanzado por las buenas prácticas de manufactura
- Revisión por Grupo Oficial-Uruguay del **anexo de Productos Biológicos**, para su consenso con Privados –Uruguay. Luego circulación en grupo de Trabajo.
- **Nueva circulación del texto central de la guía**, que no fue circulada en 2022.





¡Muchas gracias!

Para mayor información contactarse
con: conprovet@mgap.gub.uy