

CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS

XXX Seminar on Harmonisation of the Registration and Control of Veterinary Medicines Committee of the Americas on Veterinary Medicines (CAMEVET)

October 13 -16, 2025

Guadalajara, Mexico

Opening speeches

Dr Ana Sgammini, administrative secretary of CAMEVET, welcomed the participants and gave the floor to the various speakers. Speakers included María Elena González, Focal Point for Veterinary Products in Mexico; Mario Camarena González Rubio, Director General of Agricultural Development at the Jalisco Government's Ministry of Agriculture and Rural Development; Armando César López Amador, Director General of the Agency for Health, Safety and Agri-Food Quality of the Government of Jalisco; and Dr. Martín Minassian, Technical Assistant from the WOAHO Regional Representation for the Americas. Representing the industry were Gabriela Espinosa López, President of INFARVET, and Ramón Vargas Ortega, President of ANALAV.

Appointment of the President

The QFB. Maria Elena González formally took office as President of the Seminar.

State of implementation of CAMEVET harmonised documents in member countries

Dr. Ana Sgammini, Secretary of CAMEVET, presented the state of implementation and application of documents harmonised under the framework of CAMEVET.

Based on the results obtained from this survey, a report was drafted that will be distributed to all CAMEVET members and published on the website. The secretariat will continue to follow up regularly with all countries, evaluating new implementations.

Session – Review of working documents

Dr Sgammini presented a summary of the working groups' operating procedures and the different stages of the process, indicating that those documents in stage I must develop a concept note specifying the title of the guide, the objectives to be aligned with those of CAMEVET, a brief overview indicating the purpose, and finally the regulatory background. The document enters processing stage II after the first draft has been prepared, with a deadline of 60 days, and must be circulated among all CAMEVET members in its three languages. Once the 60 days have elapsed and comments have been received, the document enters processing stage III, with a second circulation of comments received. Once the second circulation is complete, the document enters stage IV of the process and will be presented as the final document during the seminar.

Regulations for the classification and registration of veterinary products

Dr Wanderson do Reis, representing ALANAC and coordinator of the working group, indicated that due to the lack of activity surrounding the document and the limitations that arose, ALANAC will not be able to continue with the coordination, handing it over to a member of the working group or external staff. In view of the above, CAPROVE Argentina is taking over the coordination of the document in stage IV. The document is expected to be presented at the next seminar for approval.

Efficacy trials for registration of internal antiparasitic agents for ruminants and pigs

Dr Gustavo Zimmermann, representing CAPROVE (Argentina), presented the progress made on the document, which is currently in status IV of the process. As there are no objections, the document is approved and included in [Annex II](#).

Studies complementary to the stability guide

Dr Andrea Fraga, representing CAPROVE Argentina, presented the progress made on the document, which is currently in status IV of the process. It was noted that the document is nearing the end of its second circulation. Once this stage is complete, the comments received will be analysed by the coordination team and the document will be presented as a final document during the next seminar.

Update of models for free sale certificates and exclusive export authorisations

Dr Bruna Martins, representing SINDAN Brazil, presented the progress made by the working group, which has circulated in status III of the process. The document will now enter state IV and will be circulated among official members for 60 days, after which the comments received will be shared with the industry.

Resistance to antiparasitic

Dr Rocío Reyes, representing INFARVET Mexico, presented the progress made on the document in status II of the process, which has been circulating among the working group. It is suggested that consensus be reached on aligning this document with the Efficacy tests for the registration of internal antiparasitic products for ruminants and pigs, so that there are no contradictions between them.

Efficacy testing for the registration of internal and external antiparasitic products for small animals

Dr. Federico Luna, representing CAPROVE Argentina, presented the progress made on the document in status II of the process. It is expected that the guide will meet the deadlines set for entering status III.

Registration of veterinary medicines containing cannabis

Dr. Angélica Barbosa, representing APROVET Colombia, presented the progress made in status II of the process during the circulation. As a next step, the guide will undergo a second circulation with the comments received. It was noted that virtual meetings with the working group are available to strengthen the content.

Good practices for the use

Dr Aida Rojas, Focal Point for Veterinary Products in Colombia, presented the progress made on document in status II, which is currently being processed. The draft is expected to be sent to the working group during the course of the year.

Good manufacturing practices | Guide to the manufacture of veterinary products

Dr Natalia Cardozo, Focal Point for Veterinary Products in Uruguay, presented the working document, currently in status IV. It was noted that, as the base document had met the established deadlines, it could be submitted for approval, with the annexes pending and the corresponding procedures continuing. As there were no objections, the base document was approved. [Annex III.](#)

Guide for establishing criteria for the use of computational models as alternative methods for determining the efficacy of veterinary antimicrobials

Dr Leonardo Viana, representing the official sector of Brazil, presented the progress made by the working group, which is currently in status II. It was indicated that the draft requires a period of six months to obtain a draft that can be circulated among the members of the Working Group.

Guide for registering fixed combinations

Dr. Marien Gutiérrez, representing ALFA (El Salvador) and coordinator of the Working Group, presented the progress made on the document, which is currently in status II of the process. The draft is expected to be sent to the working group during the year.

Kit for detecting residues in edible tissues

Due to the lack of progress made by the working group and the absence of coordination, the issue remains inactive until it needs to be reactivated.

Session – Registration of veterinary products

Dr Aida Rojas, Focal Point for Veterinary Products in Colombia, presented the progress made in updating the regulatory framework for the registration of veterinary medicines, based on Resolutions 62542, 62770 and 54 of 2020, which establish the requirements and procedures applicable to conventional, homeopathic and cosmetic medicines for veterinary use.

The transitional provisions were presented, granting a period of up to five years for updating product and establishment records, with the possibility of extension and without modification of the assigned code. This process seeks to harmonise current records with current technical requirements and strengthen quality management systems in the sector.

Actions to ensure effective natural penicillins for veterinary use in Mexico

Dr Izcoatl Aquino Diaz, Head of the Department of Physiology and Pharmacology at the Faculty of Veterinary Medicine and Animal Husbandry at UNAM, and Dr Lorena Reyes, Head of the Department of Regulation of Establishments and Supplies for Animal Use or Consumption at SENASICA, presented the actions taken to ensure the availability of effective natural penicillins for veterinary use in Mexico. The presentation highlighted the importance of ensuring the efficacy and safety of natural penicillins used in veterinary medicine, especially benzylpenicillin G (sodium, potassium, procaine and benzathine), in the face of challenges such as bacterial resistance and variability in commercial formulations.

The need to align formulations and combinations with current scientific evidence was highlighted, avoiding non-functional associations with other antimicrobials. SENASICA has implemented regulatory and monitoring actions with registration holders to ensure reformulated, effective, and safe products, with 87% compliance.

Regulations on the registration of bioacaricides for the control of cattle ticks

Dr Natalia Cardozo gave a presentation on the regulations governing the registration of bioacaricides for the control of cattle ticks, followed by a brief review of the regulations relating to bio-inputs throughout history. After the presentation, a general consultation was held with all officials to ascertain the regulatory situation of bioacaricides.

The need to form a CAMEVET working group to cover this topic was highlighted. The secretariat indicated that this possibility is open, but that the procedures for working groups must be followed, beginning with the submission of a concept note that is in line with CAMEVET's interests.

Workshop on innovative biological products – Criteria for their registration and control

Dr Carlos Estévez, representing Boehringer Ingelheim, gave a presentation highlighting the evolution of vaccination, from traditional inactivated and live attenuated vaccines to modern subunit and vector vaccines. He emphasised the importance of understanding the different ways of inducing systemic and mucosal immunity, as well as the role of adjuvants in improving the immune response. He also highlighted that vector vaccines are an innovative alternative that combines safety, efficacy and versatility, allowing multiple antigens to be included, overcoming maternal antibody interference and generating both humoral and cellular immune responses.

In addition, Dr. Rafael Raya, representing the Latin American Federation of the Veterinary Industry (FLAIVET), gave a presentation detailing the importance of traditional vaccines, which continue to be the most widely used, despite their limitations in the face of current health challenges. New technologies—recombinant, subunit, DNA, mRNA, and VLPs—offer greater safety, efficacy, and speed of development, and are key to controlling emerging and zoonotic diseases.

The role of vaccination in reducing antimicrobial resistance and the importance of molecular biology and genomics for the development of modern biologicals were highlighted. It is recommended to strengthen regional capacity in research, production and regulation of new-generation vaccines, promoting the adoption of good manufacturing practices and regulatory harmonisation in the region.

Vaccines and vaccination: from science to action

Dr Martin Minassian, Technical Assistant from WOA Regional Representation, presented the results and future actions regarding vaccines and vaccination, a topic discussed at the 92nd General Session of WOA. It was highlighted that vaccination is an essential but underutilised tool in global health control. Challenges were identified in the availability, access and demand for vaccines, linked to production capacity, registration, procurement forecasting and the acceptance of new technologies.

It was also noted that Resolution 29 of the World Assembly of Delegates calls for the promotion of international collaboration, mutual recognition of registrations, the development of updated safety and efficacy standards, and the creation of vaccine banks. It also promotes the adoption of sustainable vaccination strategies that contribute to reducing the use of antimicrobials and strengthen the response to emerging diseases. The need to promote public-private cooperation in vaccine research, production, and regulation was highlighted, as well as the need to harmonise vaccine registration and prequalification requirements at the regional level. Likewise, the implementation of post-vaccination monitoring mechanisms and veterinary product surveillance systems was emphasised, as well as the promotion of CAMEVET's role as a regional platform for coordinating actions and sharing progress within the framework of the WOA action plan.

REASONS Project

Dr Andrés García Campos, Senior Programme Manager in the Department of Antimicrobial Resistance and Veterinary Products, presented the progress made in the REASONS Project. (improved access And legislation to veterinary products).

This project seeks to improve access to, regulation of, and responsible use of veterinary products in order to reduce the risks associated with antimicrobial resistance (AMR).

CAMEVET was incorporated as a key player in component WP1, aimed at optimising the availability of safe and effective products in aquaculture, promoting alternatives to antibiotics such as autogenous vaccines, bacteriophages, probiotics, prebiotics, immunostimulants, antimicrobial peptides and medicinal plants. The project, implemented between 2025 and 2026, involves Mexico, Colombia and Brazil, as well as WHO collaborating centres in Chile and Cuba., and promotes multisectoral collaboration under the "One Health" approach, strengthening the legislative framework and management of antimicrobial use.

The role of CAMEVET as a regional technical platform within the REASONS project was highlighted, promoting the participation of member countries in national multisectoral meetings and disseminating the results and lessons learned in upcoming CAMEVET seminars.

Electronic Prescription

QFB Maria Elena González, Veterinary Products Focal Point for Mexico, presented the Veterinary Product Traceability Information System (SITPV), a digital tool implemented by SENASICA to strengthen the control and traceability of Group I veterinary medicines, in compliance with Article 184 of the Regulations of the Federal Animal Health Law.

The system enables the electronic issuance, registration, and tracking of quantified medical prescriptions, linking information from the veterinary surgeon, the prescribed product, and the animal patient's data. In 2023, only 30% of veterinarians reported their prescriptions regularly, so the SITPV seeks to improve transparency, traceability, and responsible use of antimicrobials.

For her part, Dr Carolina Marambio, Focal Point for Veterinary Products in Chile, presented the progress made in implementing the Electronic Prescription System for Veterinary Antimicrobials, a tool designed to monitor and manage the use of antimicrobials in animals, strengthening surveillance against antimicrobial resistance (AMR).

The system, launched in 2020 and implemented in 2024, is based on a solid regulatory framework (Decree 25/2005 and Resolution 6801/2017), which regulates the registration, importation, sale and use of antimicrobials, prohibiting their use as growth promoters and limiting their prophylactic and metaphylactic application.

Its development has been based on public-private collaboration, with the participation of industry, universities and the Veterinary Medical Association (COLMEVET), as well as its links with international initiatives such as ANIMUSE, InFARM and RENOFARM.

Conclusions of the official sector meeting

The CAMEVET Executive Board, through its official representatives, presented a summary of the topics discussed, highlighting the need to strengthen coordination and technical efficiency among member countries. The importance of improving access to official information was emphasised by linking the websites of the Ministries of Agriculture and consolidating a digital space for consultations on health alerts and veterinary products.

Participation in seminars was promoted, as was strategic planning for the revision of technical guidelines, their adoption in national regulations, and the definition of priorities with clear work schedules. Likewise, the importance of organising regular virtual meetings, updating guidelines on cannabis, antiparasitics, antimicrobial resistance, and computational models, and coordinating participation with international organisations such as VICH, EMA, and FDA was highlighted.

The need to harmonise technical criteria between countries, optimise working groups, overcome obstacles to the adoption of guidelines and strengthen interaction between authorities and the productive sector was highlighted. Finally, emphasis was placed on the importance of considering

veterinary drug residues and antimicrobial resistance, establishing management indicators, and maintaining effective communication channels to ensure progress in technical cooperation and the implementation of CAMEVET guidelines. The final minutes are included in **Annex III**.

Conclusions of the industrial sector meeting

Ms Edith Gamarra, representing the members of CAMEVET, presented a summary of the meeting held between the sector. During the meeting, it was highlighted that, despite progress in harmonising CAMEVET guidelines, there remains a gap between technical agreements and their effective implementation in member countries. The need to strengthen collaboration between authorities and industry through ongoing technical dialogue, training and joint working spaces was emphasised, as well as the need to advance in waste management, antimicrobial resistance and labelling, always using scientific and practical criteria. The industry reaffirmed its commitment to regional harmonisation, the responsible use of antimicrobials and cooperation in the development and review of guidelines, while proposing the establishment of management indicators to measure the adoption of documents and the efficiency of regulatory communication.

The general consensus emphasises that only through cooperation, political will and ongoing dialogue can CAMEVET consolidate itself as a forum for solutions, promoting animal health, transparent trade and sustainable development in the region.

Round table

Dr Ana Sgammini chaired the round table discussion between the public and private sectors, with the aim of analysing the main challenges related to the harmonisation of the registration, renewal and control processes for veterinary medicines in the region.

Enquiries were received from officials in Mexico, Bolivia, Brazil, Panama, Costa Rica, and Colombia, as well as through representatives from ANDIA (Panama) and CAPROVE (Argentina), who raised concerns regarding registrations and renewals, regulation under Central American technical regulations (RTCA), stability, and labelling.

The importance of countries fully internalising the CAMEVET Guidelines on stability, labelling and product registration was emphasised to avoid divergent interpretations. Likewise, a request was made to strengthen the spaces for dialogue between competent authorities and industry representatives to advance the effective harmonisation of regulatory procedures, promote the acceptance of digital documents, administrative simplification and consistency in renewal criteria.

Finally, consideration is being given to evaluating, within the framework of CAMEVET, regional monitoring mechanisms to identify and resolve common obstacles in regulatory processes.

Antimicrobial resistance

Dr Heilyn Fernández Carvajal (Costa Rica) gave a virtual presentation in which she shared a summary of the first report, "One Health Costa Rica," and epidemiological advances in antimicrobial resistance (AMR)

and ANIMUSE. Due to technical difficulties during the presentation, it had to be suspended.

Session – WOAHA activities relating to veterinary products

Dr Delfy Gochéz from the WOAHA Antimicrobial Department presented the global ANIMUSE database (**AN**imal anti**MI**crobial **USE**), created to monitor antimicrobial use (AMU) in animals and promote its responsible use. Since 2015, member countries have reported quantitative and qualitative information on antimicrobial use annually in accordance with the standards of Chapter 6.9 of the Terrestrial Code.

The ninth global AMU report (2025) shows a 5% decrease in antimicrobial use between 2020 and 2022, with only 8% of them classified as high priority for human health (HPCIA). However, irresponsible practices and low adoption of risk analysis for the use of growth promoters persist.

It was highlighted that current coverage represents 62% of global animal biomass, and that by 2026 ANIMUSE will enable data stratification by animal species, strengthening monitoring accuracy. The system will also be integrated with future platforms such as InFARM and with the Global Action Plan on AMR 2026–2035, which will include monitoring bacterial, fungal, parasitic and viral resistance.

Dr Andrés García presented the progress made by the Global Programme against Substandard and Falsified Veterinary Medicines (SFVP), which aims to ensure the quality, safety and efficacy of veterinary products through surveillance, regulatory strengthening and international cooperation.

The VSAFE pilot system, a tool for monitoring and reporting non-compliant products, was highlighted and will evolve into the TRUVET (**T**rack and **R**eport **U**nsafe **V**eterinary Products) platform in 2026, enabling a global alert and monitoring system.

The programme includes the development of technical guidelines on risk-based post-marketing surveillance and good manufacturing and distribution practices, with the participation of CAMEVET and regional experts.

The importance of encouraging countries in the region to join the VSAFE system and its future transition to TRUVET was highlighted, as was the importance of promoting the national implementation of post-marketing surveillance and quality control programmes and strengthening cooperation between regulatory authorities and the private sector to detect and prevent substandard and counterfeit products. Support was also requested for the dissemination and regional adoption of the WOAHA guidelines once they are published in 2026.

Conference of the WOAHA Regional Commission for the Americas

Dr Martin Minassian, technical assistant at the OMSA regional office, addressed CAMEVET's proposal for joint work within the framework of Recommendation I of the 28th Conference of the WOAHA Regional Commission for the Americas, concerning critical or essential veterinary products.

It was noted that there is no harmonised definition of essential veterinary products, despite their importance for maintaining animal health, food safety and responding to animal health emergencies. Their scarcity or restriction can compromise disease control programmes and the sustainability of production.

The identified causes of shortages include quality issues, production disruptions, limitations in the availability of raw materials, lack of incentives to manufacture less profitable products, and regulatory barriers.

essential or critical veterinary products, taking into account existing international references; establish participatory national programmes to prevent and mitigate shortages, involving all relevant stakeholders; strengthen cooperation and technical harmonisation through platforms such as CAMEVET and VICH; to reduce regulatory barriers, and develop communication and contingency mechanisms for situations of shortage.

That is why CAMEVET is promoting a technical working group to support the regional implementation of this initiative, as well as to promote the harmonisation of criteria and guidelines for defining critical veterinary products, encourage public-private collaboration and strategic planning of essential inventories and supplies, and integrate the results into the regional technical agenda of WOA and CAMEVET to strengthen health resilience.

Following the presentation, a Regional Working Group on Critical Veterinary Products was formed, comprising: Costa Rica (official), Mexico (official), Chile (official), Guatemala (official), Bolivia (official), Colombia (official), CIG (Guatemala), CAPROVE (Argentina), ASIFAN (Costa Rica), ANALAV (Mexico) and INFARVET (Mexico).

Round table discussion on topics of interest and priorities for the region

Dr Martín Minassian and Dr Andrés Díaz Campos introduced and opened the round table discussion, which focused on topics of interest and priorities for the region. Among the issues proposed for joint agendas were training on prohibited products (e.g. colistin) and pesticides, as well as the need for training in the regulatory area and in the control of raw materials. The importance of promoting the internalisation of CAMEVET guidelines in the region was highlighted, for which greater knowledge on the part of the delegates about the work carried out at CAMEVET was requested.

Financial Report of CAMEVET

Dr Ana María Sgammini presented CAMEVET's financial report, including annual expenditure and income recorded during the current seminar, as well as the expenditure forecast for the next period. The financial contribution made to the Focal Points of countries such as Bolivia, Colombia, Chile, Costa Rica, Ecuador, the Dominican Republic, Panama, Belize, Honduras and Guatemala was highlighted.

During the session, an increase in Dr. Sgammini's salary was proposed, considering her recent degree in Veterinary Medicine; the proposal will be discussed with WOA Regional Representation for the Americas and agreed in the Executive Committee and subsequently reported to all CAMEVET members. The complete financial report is included as [Annex I](#).



Approval of proposed locations for the following Seminar

Dr Ana Sgammini reported that, in the absence of new proposals for a venue, follow-up will be conducted with potentially interested countries, sending a communication detailing the responsibilities of the host country. It is hoped that a country will be confirmed before the end of the year.

Special reminder

Special thanks were given to the entire organising committee, highlighting the Government of Mexico and SENASICA for their interest in hosting the event, the Government of Jalisco for their hospitality during the week of the event, and the industry for their support in the organisation, including ANALAV, INFARVET and INDUVET. Sincere appreciation was expressed to all those involved for their valuable contribution to the success of the seminar.

List of acronyms used in the document

ALANAC	Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (Brasil)
ALANAV	National Association of Veterinary Laboratories (Mexico)
ALFA	Association of Pharmaceutical Laboratories of El Salvador (El Salvador)
AMR	Antimicrobial Resistance
ANDIA	National Association of Agricultural Input Distributors (Panama)
ANIMUSE	Animal Antimicrobial Use
APROVET	National Association of Veterinary Product Laboratories (Colombia)
ASIFAN	National Pharmaceutical Industry Association (Costa Rica)
CAMEVET	Committee for Veterinary Medicinal Products for the Americas
CAPROVE	Argentine Chamber of Veterinary Products Industry (Argentina)
CIG	Guatemala Chamber of Industry (Guatemala)
EMA	European Medicines Agency
FDA	US Food and Drug Administration.
FLAIVET	Latin American Federation of Veterinary Industries
INFARVET	Veterinary Pharmaceutical Industry (Mexico)
REASONS	Improved Access and Legislation to Veterinary Products
RTCA	Central American Technical Regulations
SENASICA	National Service for Health, Safety and Agri-Food Quality
TRUVET	Track and Report Unsafe Veterinary Products
UNAM	National Autonomous University of Mexico
VICH	International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
WOAH	World Organization Animal Health

List of Annexes

[Annex I - CAMEVET budget and resources, including account in dollars, account in Argentine pesos, and budget for 2025–2026.](#)

[Annex II - Efficacy tests for the registration of internal antiparasitic products for ruminants and pigs](#)

[Annex III - Good manufacturing practices | Guide to the manufacture of veterinary products \(Spanish version\)](#)

ANNEX I

Dollar account

	30/12/2024	29/10/2025
Income		
Resources available as of 30 December 2024	USD 99.539,28	
Registration for the CAMEVET Seminar	USD 56.250,00	
Subtotal	USD 155.789,28	
Expenses		
Fixed expenses (Salaries)		
Administrative Secretary (Ms Ana Maria Sgammini USD 1.200/month)	USD 12.000,00	
Administrative Secretary Bonus (June and December)	USD 600,00	
Administrative expenses for use of OIE offices (150/month)	USD 0,00	
Subtotal	USD 12.600,00	
Expenses for the CAMEVET Annual Meeting		
Interpretation payment	USD 9.892,00	
Official financing	USD 13.628,00	
Secretarial participation	USD 3.911,00	
Subtotal	USD 27.431,00	
Gastos Variables		
Pago dominio @camevet.org - periodo mayo 2024 a mayo 2025	USD 67,60	
Subtotal	USD 67,60	
Subtotal of Expenses	40.098,60 USD	
Total balance as at 31 October 2025	115.690,68 USD	

Account in Argentine pesos

	30/12/2024	31/10/2025
Income		
Resources available as of 30 December 2025		ARS 6.000,00
Exchange US dollars to Argentine pesos		
	Subtotal	ARS 6.000,00
Expenses		
Expenses for the CAMEVET Annual Meeting		
No charge		
		ARS 0,00
Other Expenses		
No charge		ARS 0,00
	Subtotal	ARS 0,00
	Subtotal of Expenses	ARS 0,00
	Total balance as at 31 October 2025	ARS 6.000,00

Estimated budget for 2025–2026

Egresos estimados

Salaries A. SGAMMINI (12 months / USD 1,200 + 2-month bonus / USD 600) ¹	USD 15,600,00
Official Financing (In-Person Seminar)	USD 17,000.00
Participation A. SGAMMINI Seminar -estimated-	USD 3,000.00
CAMEVET participation in international conferences -estimated-	USD 3,000.00
Office expenses (12 months/US\$150)	USD 1,800.00
Funding for Interpretations Seminar ESP – ENG - POR	USD 10,000.00
Provision for CAMEVET legalisation expenses	USD 5,000.00
Ana Sgammini Equipment (Laptop)	USD 1,500.00
Other Expenses	USD 5,000.00
Total expenditure	USD 61,900.00

¹ The salary for the Administrative Secretariat will be updated for the next period; this adjustment is not yet reflected in the current budget, as the final amount will be defined and approved at the Executive Committee meetings.

ANNEX II

CAMEVET

Code: Reg-Rt 001

STATUS VI

October 16, 2025

TECHNICAL REGULATION

EFFICACY TESTS FOR THE REGISTRATION OF INTERNAL ANTIPARASITICS FOR RUMINANTS AND SWINE

TECHNICAL REGULATION

EFFICACY TESTS FOR THE REGISTRATION OF INTERNAL ANTIPARASITICS FOR RUMINANTS

15

INTRODUCTION

Internal parasitoses have become a disease that affects the productive health of animals, with a significant impact on the final profitability of the production system.

In view of the importance of anthelmintics as a major therapeutic tool in the health management of production animals, it is necessary to harmonize recommendations for the reliable development of efficacy tests for the registration of internal antiparasitics with regulatory bodies. These recommendations should reflect the circumstances prevailing in each country of the region and their animal production systems, and should adhere to international rules (WAAVP) and be in keeping with the natural scenarios in which the parasites develop and with the challenge used to evaluate experimental formulations. Two basic interrelated issues need to be strengthened: different types of products require different types of tests, and all trials are required to meet good clinical and animal welfare practices.

With regard to product types, when innovative products are submitted for registration, controlled tests shall be applicable and mandatory, as well as other criteria to be included in the protocol design by the responsible researcher, and the regulatory entity will be required to consider them and grant its approval where applicable.

However, the most frequent scenario in member countries involves the submission of formulations that contain active principles with recognized pharmacokinetics and pharmacodynamics. In such cases, demonstration of efficacy through submission of a clinical field test, EPG and larval culture can be deemed sufficient for registration, avoiding the unnecessary slaughter of animals to demonstrate the product's efficacy through necropsy, in light of the close connection between trials and the enforcement of animal welfare principles.

The OIE recognizes the essential role of the use of live animals in research and education. Considering that such use constitutes a major contribution to human wellbeing and animal welfare, the OIE's guidelines on animal welfare underline the importance of the 3 Rs of Russell and Burch: replacement, reduction and refinement in the use of animals for research. Animals should only be used when necessary and when ethically justified (avoiding the unnecessary duplication of animal-based research), when no alternative method that does not require live animals is available. The lowest possible number of animals shall be used at all times to attain the specified scientific or educational goals and, when animals are used for scientific research, researchers shall ensure that these are subjected to the least amount of pain and/or anguish.

Test protocols shall be designed and carried out considering the guidelines contained in this regulation and shall additionally take into account Good Clinical Practices, Animal Welfare rules, and the 3 Rs.

SCOPE OF THIS GUIDE

This guide establishes the general principles for designing clinical tests for evaluating the efficacy of veterinary products. The scope of this guide encompasses internal parasitic diseases affecting domestic ruminants and swine.

GUIDE TO TESTS

Chapters 1, 2 and 3 list the tests required for the approval of innovative products, namely:

- Controlled tests for gastrointestinal and pulmonary Nematodes,
- Controlled tests for Cestodes and Trematodes,
- Clinical field tests for Nematodes, Cestodes and Trematodes.

To obtain registration it is recommended to carry out controlled tests. Clinical field tests are optional.

Chapter 4 lists the tests required for the approval of long-acting (LA) formulations.

Chapter 5 provides general provisions related to antiparasitics in general, and includes recommended tests for known products for which there is significant published literature and history of use and which do not present modifications in their formulation. These general principles also apply to products included in Chapters 6 and 7, but is included before these because the description of tests applies to products in Chapters 1 and 2.

Chapter 6 refers to anticoccidials for ruminants.

Chapter 7 establishes the reference tests for products indicated for treating haemoparasites in ruminants.

1. EFFICACY TESTS FOR ANTHELMINTICS

1.1. Controlled Test

1. Controlled tests are the most reliable procedure to determine the efficacy of anthelmintics in ruminants. Efficacy tests are carried out using artificially induced infestations (to evaluate efficacy against larval and adult stages), or in animals with natural infestation (to evaluate efficacy against adult and/or inhibited stages), always using a minimum of six (6) animals per group (WAAVP). With both natural and artificial infestations, animals should display the variety and quantity of native parasites typical of, and most prevalent in, the geographic area where the trial is conducted. Carrying out tests with artificially induced and naturally acquired infestations will grant certainty in the evaluation of a wide variety of helminths.
2. The distribution of animals for experimental studies shall follow group allocation methods that enable appropriate subsequent statistical studies. Use of the Greek method described below is suggested.

3. To assign animals to work groups, these shall be listed in decreasing order according to the eggs per gram of feces count carried out between day -7 and day 0 prior to treatment. The two animals with the highest count shall be allocated to replicate number 1, the following two highest counts shall be allocated to replicate number 2, and so on until a minimum of six replicates have been formed. Within each replicate, one animal shall be allocated randomly to each group (untreated control or treated).
4. Efficacy shall be determined by comparison of the number of helminths recovered from the treated and control groups during the parasitological necropsy.
5. In the case of controlled tests to verify anthelmintic efficacy against certain species of adult nematodes, animals shall be slaughtered 4 to 7 days' post treatment. This time period may be extended for both larval and adult stages according to the product kinetics. These time periods shall be adjusted for tests carried out to determine efficacy against larvae (see item 1.2.1), and may be increased according to the pharmacokinetics of the tested product, as in the case of long-acting formulations.

1.2 Methodology for Necropsies

1.2.1 Interval between treatment and necropsy:

1. This interval depends on the pharmacokinetics and/or prolonged control of the product, and these factors shall be correlated with the treatment when determining the interval. Since the long-acting period will vary according to the parasite genus, it shall be determined for each particular genus when a specific indication for use is to be stated on the product label. When prolonged action has been demonstrated for a given product against specific parasite genera, there should be no need to determine the activity of that product against each stage of those parasites.
2. For oral, topical (intradermal) or parenteral products that reach their therapeutic levels quickly and/or have little or no prolonged action, necropsy shall be carried out 4-7 days (14 days in the case of inhibited *Ostertagia*) following treatment against adult nematodes, and in the upper limits of the prepatent period for larval and young adult stages.

1.2.2 Scheduling of necropsies.

1. When it is not possible to necropsy all animals on the same day, replicates or an identical number of animals from each treatment group shall be examined daily and as quickly as feasible, preferably over a total of 3-4 days. Reasons for an extended necropsy period shall be documented.

1.2.3 Methods

1. The identification of each animal shall be carefully verified, and all organs to be examined shall be labeled with the animal ID number to avoid compromising the results.
2. Animals shall be slaughtered humanely in line with the recommendations of the OIE in its Terrestrial Animal Health Code, Title 7, Animal Welfare, Chapter 7.5, Slaughter of Animals, and necropsy shall be performed immediately. All procedures, including the collection of samples from the gastrointestinal tract, shall be the same for all animals. Double ligature or surgical clamps shall be used to block the cranial and caudal parts of the abomasum and the ileocecal junction.
3. Two samples shall be obtained representing 10% of the total contents of the abomasum and small intestine. One sample shall serve as backup. When low results are expected in control animals, the sample size may be increased. Smaller samples may be collected when the parasite burden is adequate to obtain statistical differences. The total and final volume of all samples, and the number and size of aliquots collected shall be recorded.

1.2.4 Contents of the abomasum

1. The abomasum shall be opened and its contents emptied into a calibrated container through meticulous washing under a constant flow of tap water. The volume of water used shall be recorded. Following thorough mixing, two 10% aliquots shall be collected from the container and mixed with sufficient quantity of 10% formol or other fixing agent for subsequent examination. When no fixing agent is used, samples shall be processed immediately as described in this section (Recovery of nematodes) or stored refrigerated at -18 °C.

1.2.5 Abomasal mucosa.

1. Recovery of inhibited L4 larvae of the genus *Ostertagia*
Mucosa can be processed using any of the methods described below.

1.2.5.1 Recovery in saline solution (Williams *et al.*, 1979, 1981).

1. Abomasum tissues are soaked in saline solution at 37-40 °C for 24 hours with the mucosal surface facing downwards. Subsequently, the surface and folds of the abomasum are washed carefully in saline and the volume obtained from the wash is added to the soaked tissues. The wash volume is filtered through a 38 µm mesh and the residue is examined for parasite count. The resulting suspension shall be mixed carefully, and two 10% aliquots shall be collected and fixed in formol or other fixing agent for subsequent examination. During this procedure, almost all the larvae will migrate from the mucosa to the water and will be easily recovered intact.

1.2.5.2 Digestion method (Weybridge, 1973)

1. The mucosal surface is scraped to separate it from the abomasum. The digestion solution used can be 1% pepsin in 3% HCl, or simply 3% HCl. The volume in weight of this solution

shall be at least three times the weight of the mucosa. The mucosal material is digested in digestion solution and in water bath at 37-40 °C for a maximum of 4 – 6 hours. Enzyme concentration, temperature, and duration of digestion shall be controlled, since nematodes are destroyed by excessive temperature and/or prolonged digestion. When carefully controlled, this method enables the recovery of approximately 10% more larvae than the previously described saline recovery method.

2. The product of digestion is subsequently filtered through a 37 µm mesh and the residue is examined for parasite identification. The residue is diluted in 2 to 4 liters of tap water (the exact volume shall be recorded). The resulting suspension shall be mixed carefully, and two 10% aliquots shall be collected and fixed in formol for subsequent analysis. Since the digestion method is slow, initially the abomasum of several control animals shall be scraped and the material collected studied under a stereoscopic microscope to ensure the presence of larvae.

1.2.6 Small intestine

1. The full length of the small intestine shall be opened lengthwise and the contents emptied into a large container. The opened intestine shall be rinsed twice and then rubbed with the fingers to spill the contents into the same container. Contents shall be diluted with water to a volume of 2–4 liters depending on the size of the animal, mixed carefully, and two 10% aliquots shall be collected and formalinized. The digestion method cannot be used to recover parasites from the small intestine except for larval stages of *Chabertia* and *Oesophagostomum*.

1.2.7 Large intestine

1. The contents of the large intestine are collected and processed in the same way as the small intestine. However, large adult parasites shall be detached from the mucosal surface, and intestinal contents shall be washed over an open mesh screen (150 µm for adult stages, 50 µm for immature stages) before recovering and counting parasites. Mucosal digestion is not required except for the recovery of *Chabertia* and *Oesophagostomum* larvae.

1.2.8 Laboratory Methods

1.2.8.1 Recovery of nematodes.

1. Abomasum or small intestine samples shall be filtered through a 37 µm screen and the residue transferred to wide mouth jars. Samples without fixing agent that contain live parasites shall be washed with warm tap water to avoid clumping and entangling of specimens, in particular *Nematodirus* spp. The use of a fixing agent to kill parasites prior to filtering the sample through a screen prevents nematodes from clumping, becoming entangled and getting caught in the screen surface or crawling through the mesh.

1.2.8.2 Counting and identification of parasites.

1. Samples shall be coded to ensure that operators are blinded to treatment group. Parasites present in a 10% aliquot of abomasum and intestinal contents, and from abomasum mucosal scrapings, shall be counted. When parasite numbers are high, sub-aliquots may be used and shall be the same size for all animals. The same counting methods shall be used for all samples. The number, species and stage of nematodes from each aliquot and animal shall be recorded. A few drops of 45% iodine solution may be added to the sample to stain parasites, and the background can be cleaned with a 5% sodium thiosulfate solution to visualize stained parasites more clearly. Subsequently, 100 larvae and 100 adult male specimens –or a feasible amount not exceeding that number- shall be transferred to a microscope slide for detailed examination. One or two drops of lactophenol may be added to de-stain adult specimens to facilitate their identification. (For further information, refer to counting methods described by Clark et al (1971), Reinecke (1973), Clark & Turton (1973) and Lukovich (1981)). Other suitably cited techniques shall also be accepted.
2. For total count of *Bunostomum*, *Trichuris*, *Oesophagostomum* and *Chabertia*, direct examination of the mucosa and of the total intestinal content is the best method.

1.3 Calculation of Efficacy and Statistical Analysis

1. Efficacy hypothesis testing shall be carried out for a 95% confidence level (<0.05), rounding off the results obtained in all mathematical calculations. The geometric mean (GM) of each parasite species is calculated using the quantity of parasites of each nematode species found.
2. The percentage reduction (PR) (efficacy) of nematode quantities is calculated using the following formula (Power et al, 1982):

$$PR = [(GMC - (GMT) \div (GMC)] \times 100.$$

GMC = control group geometric mean

GMT = treated group geometric mean

3. This formula was originally developed using the arithmetic mean. However, for ruminants, the use of the **geometric ratio** is indicated in most cases instead of the arithmetic mean, with a minimum of six animals per group. This will largely depend on whether the parasite counts present a normal distribution. In general, the use of the arithmetic mean requires a larger number of animals than the geometric mean.
4. In an internal antiparasitic efficacy test involving the statistical analysis of data with abnormal distribution (for example: number of parasites, EPG values) determined by the SAS (Statistical Analysis System) univariate procedure, data will be compared using the Kruskal-Wallis test (χ^2 approximation). Differences between groups will be compared using Dunn's non-parametric multiple comparison test (Hollander & Wolfe, 1973) or a similar test (WAAVP).

1.4.- Controlled Test Evaluation

1. Efficacy shall be evaluated according to the following criteria:

- Highly effective > 98%
- Effective 90-98%
- Aid in control 80-89%
- Insufficiently active < 80% (not susceptible of registration)

The indication “aid in control” is only accepted for antiparasitics that are effective against one genus and marginally effective against another genus (for example: levamisole against *Ostertagia*).

1.5.- Controlled test with naturally infested animals

1. The animals used in the test shall preferably be aged between two months and one year, have a functional rumen and not be on an exclusively lactating diet, and have similar weight, sex, breed, and prior history of contamination and treatment.
2. Test animals shall be grazed in closed paddocks that are naturally infested with a high mixed larval burden of internal parasite species that affect ruminants to obtain natural contamination (preference is given to paddocks that previously contained young untreated animals). Prior to entering the paddock, animals shall receive anthelmintic treatment with a drug that is not long-acting, from a different group to the one used in the test to guarantee a washout period, and a fecal culture shall be carried out to establish the absence of eggs or larvae, as applicable. Alternately, the test can be conducted with a batch of animals that are already in the paddock and infested, establishing the existence of high parasite burdens of the representative genus/genera through EPG and fecal culture.
3. Following a minimum grazing period of 28 to 35 days, test animals shall be examined individually through fecal exams (EPG) or using the Baermann technique (see point 1.8) and fecal cultures to determine the degree of parasitization and genus of nematodes identified. According to the results obtained, animals shall be evenly distributed in two groups by live weight and parasite burden, as follows:

GROUP I - Untreated controls, with a minimum of 6 animals;

GROUP II - Animals treated using the dose and route of administration recommended by the manufacturing laboratory, with a minimum of 6 animals.

4. Other groups may be included if the protocol submitted by the laboratory includes more than one route of administration for the product. The control Group I is valid for all treated groups.
5. On average, the minimum mean individual EPG count recommended for helminths is 500 EPG for groups of small ruminants, and 300 EPG for bovines. For *Dictyocaulus spp* infestations, detection of L1 larvae in feces shall be required. Seven days prior to treatment, animals from groups I and II shall be transferred to premises, preferably with a concrete floor or other sites with conditions that prevent reinfestation, where they will receive feed and

water *ad libitum*. Fecal samples shall be collected on day zero, treatment day, and subsequently at 2 day intervals until animal slaughter (at the time points recommended in item 1.1, paragraph 5) for fecal exams to determine the number of eggs per gram of feces (EPG), presence of *Dictyocaulus spp.* larvae, and fecal cultures to identify the genus of the nematodes present. Treatment efficacy shall be determined using the equation described in Item 1.3.2. When the parasite burden in the control group is very low, the trial may be invalidated. EPGs lower than 200 eggs per gram for bovines and ovines shall be considered a very low parasite burden. If more than one count presents low values, the test shall be invalidated definitively. (COST European Cooperation in Science and Technology; Faecal egg count reduction test (FECRT) protocol Gastrointestinal nematodes – (sheep and goats). Faecal egg count reduction test protocol Gastrointestinal nematodes. (Cattle). Both versions March 15, 2021).

6. Artificially induced infestations may overlap natural infestations to guarantee a better parasite burden. These offer the additional possibility of including less common nematode species and guaranteeing a suitable presence of immature forms.

1.6.- Controlled test with artificially infested animals

1. For tests with artificial infestation, use of the following table is suggested to establish the minimum dose of infective larvae per species:

Table 1: Number of viable L3 larvae used to produce infections in bovine, ovine or caprine animals for purposes of evaluating anthelmintic agents.

Bovine

<i>Haemonchus placei</i>	5000-10000
<i>Ostertagia ostertagi</i>	10000-20000
<i>Trichostrongylus axei</i>	10000-15000
<i>Cooperia oncophora</i>	10000-15000
<i>Cooperia pectinate</i>	10000-15000
<i>Cooperia punctate</i>	10000-15000
<i>Nematodirus spathiger</i>	3000-6000
<i>Nematodirus helvetianus</i>	3000-6000
<i>Bunostomum phlebotomum</i>	1000
<i>Oesophagostomum radiatum</i> / <i>O. venulosum</i>	1000-2500
<i>Chabertia ovina</i>	1000
<i>Strongyloides papillosus</i>	200000

Ovine/Caprine

<i>Haemonchus contortus</i>	2500-4000
<i>Teladorsagia circumcincta</i>	5000-10000

<i>Trichostrongylus axei</i>	3000-6000
<i>Trichostrongylus colubriformis</i> + <i>T. vitrinus</i>	3000-6000
<i>Cooperia curticei</i>	3000-6000
<i>Nematodirus</i> spp.	3000-6000
<i>Oesophagostomum columbianum</i>	800
<i>Oesophagostomum venulosum</i>	1000
<i>Bunostomum trigonocephalum</i> (subcutaneous)	1000
<i>Strongyloides papillosus</i> (subcutaneous)	80000
<i>Chabertia ovina</i>	800
<i>Gaigeria pachyscelis</i> (skin)	400

2. Treatment period to determine efficacy against various parasite stages in artificially induced infections.

a. Adults

To evaluate the efficacy of drugs against adult nematodes in artificially induced infections, treatment shall not be administered earlier than 21-28 days' post infestation, except in the case of *Strongyloides*, *Oesophagostomum* spp and *Bunostomum* spp. The time interval for these genera shall be 14-16, 35-41 and 52-56 days, respectively.

b. Fourth instar larvae

To evaluate a product against fourth instar larvae (L4) in artificially induced infections, treatment shall be administered observing the following intervals after inoculation of the infective material: 3-4 days for *Strongyloides*; 5-6 days for *Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus*, and *Cooperia*; 8-10 days for *Nematodirus*; and 15-17 days for *Oesophagostomum*. Following treatment, any parasites remaining on treated and control animals may be left to mature, thus facilitating their collection during necropsy.

c. Third instar larvae

Treatment shall be administered 2 days after the artificial infection of animals for all parasites, except *Haemonchus*, in which case animals shall be treated during the first day. The indication for use against immature parasites shall be as accurate as possible, and shall specify the particular development stage of the parasite targeted during treatment. The general term "immature" is acceptable since it covers various different stages in the parasite life cycle that sometimes cannot be recognized. To establish rules for specific stages of infections by immature stages, data similar to that required for mature helminths will be necessary.

1.7.- Test against inhibited larvae (Pre type II) of the genus *Ostertagia*

1. To include efficacy against 4th. Instar hypobiotic or inhibited larvae of *Ostertagia* in a product label, a minimum of 6 bovines shall be selected per treatment, with a presence of inhibited larvae, which shall be demonstrated at the end of the trial through evidence of that form in control animal necropsies.
2. In the southern hemisphere, naturally infested animals shall be used. Animals selected for the trial shall be confined to ensure no additional exposure to infective larvae of *Ostertagia*. If confinement is not possible, the risk of reinfestation could lead to test invalidation and repetition. Animals shall be treated, and a control group shall be kept. Animals shall be slaughtered 14 days after treatment, and the abomasum shall be examined for presence of inhibited 4th stage *Ostertagia* larvae. Analyses shall include organ digestion or incubation in saline solution.
3. In the northern hemisphere, trials may use artificially infested animals. The use of 7 to 10-day old larvae at most, kept at a correct temperature of 4 °C, shall be preferred for the burden of the inoculum to maximize hypobiosis. The methodology for culturing, determining number of L3 larvae per ml, etc. shall follow standard procedure. The inoculum dose (10-20 ml) shall express the number of L3 larvae per species and ml of suspension.

1.8 - Considerations relating to tests for pulmonary nematodes

1. Tests for dose determination and confirmation against *Dictyocaulus viviparus* and *Dictyocaulus filaria* can be carried out jointly with those for gastrointestinal parasites. Tests for *Protostrongylus rufescens*, *Muellerius*, *Cystocaulus* and *Neostrongylus* spp are carried out with natural infections. Animals harboring pulmonary parasites are identified using the Baermann larvae recovery techniques.
2. For experimental infections with *Dictyocaulus* spp., 1500 – 3000 or 25 L3 per kg⁻¹ live weight shall be used. These may be administered in a mono or multi-specific inoculum together with gastrointestinal nematodes. *Dictyocaulus* spp can be administered jointly with gastrointestinal nematodes in a droplet inoculum to determine the efficacy of the product against L3 and L4. (World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine) I. B. Wood, N. K. Amaral, K. Bairden, J. L. Duncan, T. Kassai, J. B. Malone, Jr., J. A. Pankavich, R. K. Reinecke, O. Slocombe, S. M. Taylor ~, J. Vercruysse, Veterinary Parasitology 58 (1995) 181-213 item 5.2.7).
3. Treatment and necropsy schedule
 - a. To determine the efficacy of a product against L3 and L4 larvae and adults of *Dictyocaulus* species using a single induced infection, animals shall be treated on days 2, 3 to 5, and on day 24 post infestation, respectively. Necropsies shall be performed 4-7 days' post-treatment for infection with adult stages, and 24 days' post treatment (post-prepatent period) for larval stages.
 - b. Necropsy methods: For *Dictyocaulus* and *Protostrongylus* in the bronchial lumen, the trachea and caudal lobe bronchi are cut to the terminal fine branches of the

bronchial tree. Pulmonary nematodes are collected and counted, or fixed in 10% formol for subsequent examination. Lungs are cut into 2 cm x 2 cm cubes and placed in a container with saline solution for 1–2 h or at 40 °C for 3–4 h. Care shall be taken to ensure that the floating pulmonary tissue is submerged in the saline solution. After removing the cubes, the washing liquid is screened and parasites are counted. Examination of homogeneous samples of pulmonary tissue is not required since they contain less than 1% of the parasite burden. Parasites shall be stored in 10% formol when not counted immediately.

- c. Perfusion is a valid alternate method. Tap water is circulated through the lung using a cannula inserted in the pulmonary artery. All parasite stages are flushed out through the trachea, collected and counted. This method is particularly useful for the recovery of *Dictyocaulus* spp. stages.
 - d. In the case of *Muellerius* and *Cystocaulus*, which are difficult to separate from nodules, insert a catheter deep into a nodule and extract a drop of bronchial liquid by applying moderate pressure. Place part of the liquid extracted on a microscope slide, add a few drops of saline, mix, cover with cover slip and examine under the microscope for eggs and larvae indicative of viable adults in the lung parenchyma. Adult specimens can be counted by cutting all the tissue from the nodules into small pieces and searching for parasites with a stereoscopic microscope. Adult parasites may be trapped in the lung in small “parasite knots”, mostly located in the subpleural area. These parasites are sexually inactive and should not be used to evaluate the pulmonary antiparasitic potential of a product.
4. Efficacy criteria
- a. To determine and confirm the dose of *Dictyocaulus* spp., efficacy is calculated using the formula indicated in item 1.3. and the criteria established in 1.4. above. This should reveal statistically significant differences in parasite burden between treated and control animals. In clinical trials, efficacy is measured in terms of the difference in L1 counts on 3 consecutive days, beginning from 4–7 days’ post-treatment.
 - b. Evaluation of efficacy against *Muellerius* and *Cystocaulus* is difficult because it is impossible to carry out total parasite counts. It is feasible to compare mean L1 per gram of fecal matter pre- and post-treatment. However, L1 larvae are generally less susceptible to antiparasitic treatment than adults, and frequently require two treatments with a one-week interval to achieve suitable control. Larval elimination may continue, allowing the evaluation of efficacy during 3 weeks following the second treatment. Larval counts should be repeated at least three times over a period of one week. Sometimes, treatment brings a transitory reduction in egg production, which can be determined through a fecal test 2-4 weeks post treatment.

2.- TEST AGAINST CESTODES AND TREMATODES

2.1.- CESTODES

1. Animals destined to efficacy tests against *Moniezia* shall be deemed infected upon detection of eggs or segments in feces. Each animal shall serve as its own control.

2. The treatment group shall comprise at least twenty-five animals. Necropsy shall be carried out at least 12 days following treatment to allow parasite growth and facilitate collection and identification of scolexes not removed by drug action. Only strobilae with a scolex or neck shall be counted at necropsy. Efficacy shall be analyzed statistically by comparing the number of segments and heads with a scolex eliminated in treated animals with those found on the same animal at necropsy.

2.2.- TREMATODES

1. The indication of a fasciolicide against different forms of *Fasciola hepatica* shall require the submission of tests carried out with induced infections using 400 metacercariae in bovines aged 12 to 18 months, and 200 metacercariae in ovine animals aged over one year. A minimum of 6 animals per group shall be required. These tests shall demonstrate efficacy against the parasites within the number of weeks following infestation indicated below:

Early immature:	1-4 weeks, migration into the parenchyma
Late immature:	6-8 weeks, pre-patent in bile ducts
Mature:	According to the species: bovine >10 weeks and ovine >8 weeks in bile ducts.

2. Efficacy tests against *F. hepatica* in animals aged less than 4 weeks may be agreed by the interested laboratory and the regulatory authority.
3. Natural infestations can also be used to evaluate efficacy against adult forms of *F. hepatica*. Criteria for inclusion of experimental animals shall be based on the determination of fecal eggs.
4. For evaluation of efficacy against mature forms, necropsy shall be carried out 1 to 3 weeks following treatment, depending on the pharmacokinetics of the active principle used. For immature forms, necropsy shall be carried out later than 9 weeks post infestation to allow easier trematode identification and count.
5. At necropsy, the gall bladder and liver shall be examined for live and dead trematodes. Bile may also be examined for trematode eggs.
 - During necropsy the liver shall be extracted with 10 cm of duodenum.
 - The incision shall commence at the gall bladder and bile ducts, continuing along the large and small bile ducts and hepatic veins in search for trematodes, which shall be collected in a Petri box.
 - Subsequently the liver shall be cut into thin slices 0.5 to 1.0 cm thick and submerged in warm water or saline solution (0.85% NaCl) at room temperature. Pressure shall be exerted to extract whole or parts of trematodes from the parenchyma.
 - Trematodes that migrate to the solution are eliminated from the tissue slices and recovered using a mesh.

- Slices of parenchyma may remain in the water or saline solution for an additional 2 to 10 hours for further recovery of *Fasciola*.
- To facilitate observation of very juvenile stages, it is recommended to wash by sedimentation, eliminating the supernatant. Observation should be done using 4x magnification.
- Parasites shall be transferred to Petri dishes filled with saline solution and examined for vitality and appearance.
- Trematode viability is determined by mobility, color and integrity of the outer tegument (absence of necrosis).
- Only nematodes or parts of nematodes with an oral sucker are counted.
- To determine the different stages, parasites can be measured using the body length table proposed by Boray (Boray, 1969).

Age (in weeks)	Variation in length (mm)	Average length (mm)
4	1 - 3.5	2.38
6	1.5 - 6	4.39
8	1.5 - 11.5	5.18
10	2.8 - 16	7.62
14	2.5 - 25	15.43

6. Efficacy criteria:

Efficacy shall be evaluated using the following criteria:

- Highly effective > 98%
- Effective: 90-98%
- Aid in control: 80-89%
- Insufficiently active < 80% (not susceptible of registration)

The indication aid in control shall only be accepted for antiparasitics that are effective against one genus and marginally effective against another genus.

In titration and dose confirmations tests, efficacy is determined by comparing the number of live worms in treated and control animals. A significant difference shall be required; however, when this is assessed under differing clinical conditions, efficacy shall be determined by comparison of fecal egg counts of treated and control animals up to 7 days before treatment or on treatment day with counts obtained from 3 samples taken on days 7, 14 and 21 post treatment. The reduction should be > 90%.

- For new drugs or new formulations, evidence from necropsy shall be required in line with the protocol, as defined in the Camevet Guide.

- For known drugs in known formulations and with abundant agreeing supporting literature, a field test shall be accepted where efficacy against adults is measured through the presence of eggs in feces.
- Post treatment evolution after 7, 14 and 21 days shall be evaluated in individual animals positive for *Fasciola* eggs in fecal matter, as compared with untreated controls.
- Groups containing 20 treated and 20 control animals are suggested.
- Any diagnostic method used for these purposes will be accepted (simple sedimentation or rapid sedimentation).

3.- CLINICAL FIELD TESTS FOR INNOVATIVE PRODUCTS

1. Clinical field tests are basically carried out to evaluate novel formulations or additional indications, and to test product safety when applied under different clinical conditions.
2. Animals shall be treated with the final formulation of the product to be marketed, and according to the indicated dose and route of administration. Frequently, in this type of test, clinical anti-parasitic efficacy is determined by fecal egg count and, complementarily, by the distribution of parasite genera present determined by fecal culture. Fecal tests shall be carried out at least once before treatment, and 3 times post treatment, for example, at 7, 14 and 21 days. In trials for efficacy against *F. hepatica*, fecal tests shall be carried out 21 days' post treatment. A minimum of 10% untreated control animals shall be included in trials. These animals shall be managed in the same way as treated animals. Field tests shall be replicated in different geographic locations and in different types of animals or production schemes that represent the conditions of use for the proposed indication. The protocol shall indicate the number of experimental units per treatment, group (sample size), and shall describe allocation (ratio) to treatment groups. It is suggested that the treatment group should have a minimum of 100 animals, however, submission of tests with a smaller number of animals will be accepted provided the size in terms of number of animals per experimental group is duly justified in detail. Data shall be obtained for at least 100 treated animals in each of two different areas. When more than two areas are used, the number of animals in each area may be decreased. However, it is recommended to obtain data for an aggregate total of at least 200 treated animals. Any of the conventional counting techniques shall be accepted, provided the same technique is used throughout the trial. The method used shall be described together with the other data.
3. Any animals that die during any trial phase shall be necropsied and a full report shall be furnished.

4.- EFFICACY OF LONG-ACTING PRODUCTS

1. An antiparasitic formulation is considered long-acting when it maintains a therapeutic efficacy above 90% for a period of time that encompasses at least one parasite cycle for the target genus and species compared to another conventional formulation containing the same active ingredient.

2. The long-acting property of the antiparasitic shall be demonstrated with internationally recognized official or scientific bibliographic references, or through tests conducted in-company or at recognized research institutes using accepted scientific methodology. Tests shall include controlled efficacy trials using previously approved protocols in animals with natural or induced infestation, where results are expressed as the number of parasites found at necropsy in treated and untreated groups over specific periods of time (weeks).
3. The table below indicates treatment days prior to infestation with a mixed culture of at least 60,000 infective L3 larvae in a minimum of 6 calves less than one-year-old of the same sex and breed per group housed in individual boxes.

Groups	Days pre infestation						
	42	35	28	21	14	7	0
I	T						X
II		T					X
III			T				X
IV				T			X
V					T		X
VI						T	X
VII (control)							X

References: X: experimental infestation; T: treatment

Necropsies: Days 23 to 25 post-infection

4. Alternately, a staggered infestation program can be used after a single treatment:

Groups	Treatment	Days post treatment					
	0	7	14	21	28	35	42
I	T	X	-	-	-	-	-
II	T	-	X	-	-	-	-
III	T	-	-	X	-	-	-
IV	T	-	-	-	X	-	-
V	T	-	-	-	-	X	-

VI	T	-	-	-	-	-	X
VII (control)	-	-	-	-	-	-	X

References: X: experimental infestation; T: treatment

Necropsies: Days 23 to 25 following the last inoculation of larvae

5. A trial with natural parasite infestation can also be included, working on highly contaminated pastures (average EPG counts above 500 for ovines and 300 for bovines) with the major nematode genera and continual larval challenge. Thirty parasite-free calves shall be treated on Day 0 with the test product. These calves shall be released onto the contaminated pasture together with another group of 30 comparable untreated calves. On days 7 and 14, 6 treated and 6 control animals shall be necropsied. The numbers of larvae and adult worms detected in both groups shall be compared to obtain persistence at 7 and 14 days. Eggs and larvae in feces shall be counted on days 21, 28 and 35, and 6 treated and 6 control animals shall be necropsied each of those days to compare larval and adult worm counts and determine persistence on days 21, 28 and 35.
6. The proposed protocols shall establish study duration in line with the proposed formula. For example, if a formula with a residual power of 28 days is proposed, it is not necessary or appropriate to conduct analyses until day 42.
7. Collection and counting of all adult and larval stages from the abomasum, large and small intestine, and lung, shall be carried out according to standard methodology. (Eddi et al, INTA. Castelar, 1993).
8. A proposed efficacy period shall be deemed valid when the reduction of adult parasites relative to controls is equal to or greater than 90% (effective) and 98% or more (highly effective) (Item 1.4 – paragraph 34).
9. Use of the designations long-acting, prolonged action, or prophylactic for antiparasitic products may be requested by the registering companies after complying with the provisions of paragraph 6 of this chapter.
10. It is recommended to carry out a test such as the one described in this chapter for each target parasite genus to support a long-acting (LA) label indication for a product.

5.- GENERAL PROVISIONS

1. For new products whose characteristics and mode of action require a new test and evaluation methodology that is not included in this regulation, the methodology proposed by the owner of the molecule shall be accepted after it has been analyzed and evaluated by the official registration body.
2. When antiparasitic product formulations with indications for use included in this regulation incorporate a technical innovation or contain active ingredients for which there is insufficient published literature, mandatory efficacy tests shall be endorsed by technicians that belong to institutions recognized by the official registration body.

3. For a product to be accepted for registration it must be effective for at least one parasite genus. When this requirement is met, product labels may include an indication that the product aids in the control of other genera when its efficacy exceeds 80% but is lower than 90% for such genera.
4. In the case of internationally known formulations, including those with prolonged action, which contain widely studied active ingredients for which results have been published in literature, only EPG reduction tests with natural infestation shall be mandatory, provided the corresponding protocols have been previously evaluated and approved by the official registration body. The official registration body shall be informed at least 15 days in advance of the following: a) date of commencement of the test; b) site where the test will be carried out; and c) details of the sponsor, monitor and researcher in charge. Annex I includes a suggested protocol for products indicated for Nematodes.
5. Development of parasite resistance to different active ingredients shall be taken into account, but shall not constitute an impediment for the registration of products that remain effective against susceptible strains. Consequently, when the results of a trial show that clinical efficacy did not achieve expected values, this shall not constitute a basis for refusal to register the formulation, and further trials with the same product shall be allowed using the same experimental model. The suggested protocol in Annex I may be used for evaluating resistance to antiparasitics.
6. Due to the emergence of parasite resistance to various active ingredients, in many cases, especially for ovines, it has been shown that certain combinations of antiparasitics achieve effective results for treating resistant strains with active ingredients which, applied separately, do not constitute an effective tool. A suggested protocol for this type of product is included in Annex II.

6.- EFFICACY TEST FOR ANTICOCIDIAL DRUGS

6.1 Introduction

Given the rapid endogenous development of most coccidia, in general, it is only possible to achieve effective control with treatment during the pre-patent period (metaphylaxis) or before clinical signs become apparent. Most efficacy studies are designed taking this into account, because the course of infection is predictable based on knowledge of the particular coccidian species and of the specific epidemiological situation of a given establishment.

However, it is worth noting that, under field conditions, animals are often not treated until clinical signs appear. Consequently, to reproduce actual field conditions, the evaluation of anti-coccidial products in mammals requires studies in animals that are often not treated until they develop clinical signs.

It is advisable to investigate the situation of a specific establishment before planning a study, to ensure an optimal application of the treatment program under the prevailing conditions. Understanding the epidemiology of coccidiosis and the epidemiological differences and similarities among coccidian species is key to address efficacy tests in the different host species of this parasitosis.

The most frequent pathogenic coccidia in bovines and ovines are listed in the table below.

Table 1

Pathogenic species to be included in efficacy trials for anticoccidials indicated for bovines / ovines.

Target species	Pathogenic coccidian species	Other coccidian species
Bovine cattle	<i>E. bovis</i> , <i>E. zuernii</i> , <i>E. alabamensis</i> (grazing cattle) <i>Cr. parvum</i> (young cattle)	<i>E. auburnensis</i> , <i>E. brasiliensis</i> (syn. <i>E. boehmi</i>), <i>E. bukidnonensis</i> , <i>E. canadensis</i> , <i>E. cylindrica</i> , <i>E. ellipsoidalis</i> , <i>E. pellita</i> , <i>E. subsphaerica</i> , <i>E. wyomingensis</i> ; <i>Cr. bovis</i> , <i>Cr. andersoni</i> , <i>Cr. Ryanae</i>
Sheep	<i>E. ovinoidalis</i> , <i>E. crandallis</i>	<i>E. ahsata</i> , <i>E. bakuensis</i> , <i>E. faurei</i> , <i>E. granulosa</i> , <i>E. intricata</i> , <i>E. marsica</i> , <i>E. pallida</i> , <i>E. parva</i> , <i>E. weybridgensis</i> ; <i>Cr. Parvum</i>

6.2.- Animals. Group design and guidelines for protocols

1. Efficacy trials for anticoccidial drugs in bovines shall include no less than two groups of clinically healthy animals. In artificial infestation studies in bovines it is preferable to use very young animals less than 2 months old that originate from well characterized establishments to exclude prior exposure to the target infection.
2. In view of the prolonged pre-patent periods (> 18 days) for *E. bovis* and *E. zuernii*, it is possible that calves that age will not have completed the pre-patent and patent periods. Therefore, if they were exposed to a field infection prior to being placed in stables in the experimental unit, the excretion of oocysts will become evident before the expected appearance of oocysts as a result of the experimental infection. These animals shall be excluded from the study.
3. The size of the group depends on the expected effects of the treatment. In general, 6–16 calves are used per group.
4. For the experimental infection, it should be taken into account that virulence varies among different strains, even of the same *Eimeria* sp. Consequently, the appropriate doses described range from 50,000 to 500,000 sporulated oocysts of *E. bovis* (Miner and Jensen, 1976; Stockdale et al., 1982; Dauschies et al., 1998; Mundt et al., 2003a;



Jonsson et al., 2011), and from 70,000 to 300,000 sporulated oocysts of *E. zuernii* per animal (Niilo, 1969; Miner and Jensen, 1976; Mundt et al., 2005a; Bangoura and Dauschies, 2007; Jonsson et al., 2011). For *E. alabamensis*, experimental infections need to be dosed at much higher rates to induce clinical coccidiosis; for example: trials have been conducted with 10–400×10⁶ oocysts per calf (Hooshmand-Rad et al., 1994). Inoculation of oocysts is carried out individually by oral administration.

5. For field studies, the age of animals is variable because the dynamic and epidemiology of the coccidiosis varies from one establishment to another. It is recommended to carry out clinical studies and parasitological monitoring before the commencement of the trial (ideally covering several cycles) to provide suitable data for the study design. At least 30% of the affected age group of bovine cattle shall present excretion of oocysts within a defined time period (no longer than the scheduled study period) and clinical signs (diarrhea). However, the course of the coccidiosis varies greatly within a herd between breeding sequences, depending on the season, concomitant diseases, and other factors. Consequently, the circumstances during the study period may differ from the expectations arising from the prior analysis. Group sizes may be significantly greater than for experimental studies, since multiple, often uncontrollable, factors may generate considerable variability under field conditions. For example, the steady intake of low doses of oocysts from the environment may have an impact on measurable efficacy. The availability of sufficient study animals of the same age is a limiting factor for the inclusion of smaller establishments. The untreated control group shall be made up in the same manner.
6. In the case of ovine and caprine animals, one group shall comprise young, lactating animals, and another shall be made up of weaned animals, using the same number of animals as indicated for bovines. In all cases, sheep shall not be older than 3 months, and all studies shall be conducted at an establishment that has been properly characterized for the presence of coccidia. Ideally, clinical and parasitological monitoring are recommended throughout more than one productive cycle before commencing a study. Studies with sheep infected experimentally with *Eimeria* species are labor-intensive and require special facilities. As suggested in the “Guidelines on Techniques in Coccidiosis Research” (Taylor et al., 1995), sheep can be reared under coccidia-free conditions prior to infection, since it is believed that very young sheep have a natural resistance to infection (Gregory and Catchpole, 1989). For this type of study, sheep are separated from their mothers at birth and before lactation to prevent contamination and maternal antibody transfer. The use of healthy sheep, with no prior contact with the *Eimeria* sp. to be studied, is recommended for these studies. The table below shall be taken into account for experimental infections.

Infective doses for passages, and oocyst collection time-points following infection for ovine *Eimeria* spp.

Species	Dose of oocysts per animal	Time after inoculation of oocysts for collection of feces (days)
<i>E. ahsata</i>	10,000	23–27
<i>E. bakuensis</i>	10,000	23–27
<i>E. crandallis</i>	500	18–22
<i>E. faurei</i>	10,000	15–19
<i>E. granulosa</i>	?	?
<i>E. intricate</i>	?	?
<i>E. marsica</i>	10,000	16–20
<i>E. ovinoidalis</i>	250	15–19
<i>E. pallida</i>	?	?
<i>E. parva</i>	5000	12–16
<i>E. weybridgensis</i>	5000	25–29

- Group design shall always include infected control groups treated with placebo. Additionally, a group of animals treated with a commercially available reference medicinal product (positive control group) may be included to evaluate the efficacy of the test substance or material according to test standards established for poultry (Holdsworth et al., 2004).

6.3.- Fecal culture

- Quantitative determination of *Eimeria* spp. oocysts is required for every animal included in the study. The McMaster egg counting technique is commonly used for this. The sensitivity limit is as low as 34–67 EPG, depending on the number of counting chambers read per sample, and may be reduced further when the McMaster counting technique is adjusted. A threshold value of 500 EPG has been defined as relevant for pathogenic *Eimeria* spp. (*E. bovis* and/or *E. zuernii*) as the cause of clinical disease at herd level.

Eimeria spp. in bovine cattle (Daugischies and Najdrowski, 2005; Tenter, 2006).

Species	Shape	Size (µm)	Micropyle	Polar cap	Outer layer	Oocyst r.b.	Sporocyst r.b.	Stieda bodies
---------	-------	-----------	-----------	-----------	-------------	-------------	----------------	---------------

<i>E. brasiliensis</i>	Elliptical	33–43×24–30	+	+	Double layered, brownish, sometimes with plaque	-	+	+
<i>E. auburnensis</i>	Long ovoid	32–46×20–25	+	-	Double layered, granulated	-	+	+
<i>E. bovis</i>	Ovoid	23–34×17–23	+	-	Double layered, orange	-	+	+
<i>E. ellipsoidal</i>	Elliptical	20–26×13–17	+	-	Thin, dark	-	+	+
<i>E. wyomingensis</i>	Ovoid	37–45×26–31	+	-	Single layer, brownish	-	-	+
<i>E. pellita</i>	Ovoid	36–41×26–30	+	-	Thick, brown, with protuberances	-	+	+
<i>E. bukidnonesis</i>	Pear shaped	47–50×33–38	+	-	Double layered, with radial striations	-	-	-
<i>E. canadensis</i>	Ovoid	28–37×20–27	+	-		-	+	n.d.
<i>E. zuernii</i>	Subspherical	15–22×13–18	-	-	Single layer	-	+	+, very small
<i>E. cylindrica</i>	Long ellipsoid	16–27×12–15	-	-	Single layer, colorless	-	+	-
<i>E. alabamensis</i>	Ovoid	13–24×11–16	-	-	Double-layered	-	-	+
<i>E. subspherica</i>	Round, subspherical	9–14×8–13	-	-	Single layer, colorless	-	-	+
<i>E. illinoisensis</i>	Elliptical, ovoid	24–29×19–22	-	-	Single layer, colorless	n.d.	n.d.	n.d.

r.b.: residual body; n.d.: not described.

Eimeria spp. in sheep (Tenter, 2006).

Species	Shape	Size (µm)	Micropyle	Polar cap	Outer layer	Oocyst r.b.	Sporocyst r.b.	Stieda bodies
---------	-------	-----------	-----------	-----------	-------------	-------------	----------------	---------------

<i>E. bakuensis</i>	Elliptical	23–36×15–24	+	+	Double-layered.	-	+	+
<i>E. intricata</i>	Elliptical	40–56×30–41	+	+	Dark brown	-	+	+
<i>E. weybridgensis</i>	Long ovoid	17–30×14–19	+	+	Double-layered	-	-	-
<i>E. ahsata</i>	Ovoid	30–39×19–30	+	+(distinctive)	Double-layered	-	+	-
<i>E. crandallis</i>	Round	17–23×17–22	+	+	yellowish	-	+	n.d.
<i>E. granulosa</i>	Urn shaped	22–35×17–25	+	+(distinctive)	Double-layered, brownish, sometimes with plaque	-	+	+
<i>E. faurei</i>	Ovoid	22–33×19–24	+	-	Double-layered	-	-	+
<i>E. pallida</i>	Oval shaped	12–20×8–15	+	-	Double-layered	-	+	-
<i>E. parva</i>	Round	13–23×10–19	-	-	Double-layered	-	+	-
<i>E. ovinoidealisis</i>	Oval shaped	17–25×13–20	-	-	Double-layered	-	+	-
<i>E. marsica</i>	Elliptical	15–22×11–14	+	+	Double-layered	-	+	+

r.b.: residual body; n.d.: not described.

Feces samples shall be collected several times during the trial to evaluate the main parameters: oocyst excretion and quality of feces (fecal score (FS)).

Feces sampling shall be carried out on individual animals (from the rectum) at least twice a week during pre-patency to exclude accidental infection. It may be reasonable to carry out a qualitative diagnosis that includes species identification, where applicable, during the week prior to the start of patency. Starting in late patency (which, for *E. alabamensis*, would be approximately as from the 5th. day post infection (dpi), and for *E. bovis* and *E. zuernii* from the 14th. dpi onwards), animals shall be sampled once daily until commencement of oocyst excretion. Subsequently, feces sampling shall be carried out several times a day until the end of the patent period to maximize the quantity of feces containing oocysts collected for separation of oocysts by purification. Alternately, total feces can be collected from calves kept in individual boxes or metabolic cages during that period. Oocyst excretion (OPG) can be determined on subsequent days if feces samples are stored appropriately. A modified McMaster's technique can be applied for OPG calculation. Counts shall be

37

carried out separately at least for each target species.

FS shall be assessed immediately following rectal sampling. The involvement of different researchers in the allocation of fecal scores, for example, in multicenter studies, may add bias, thus reducing the reliability of the FS assigned. To prevent this, an easily understandable and unambiguous scoring key shall be defined for the allocation of scores to feces samples, and staff involved shall be trained accordingly.

6.4. Demonstration of efficacy

1. As a general rule, in experimental trials and in field tests, the following parameters shall be assessed in all study groups:
 - a. Oocyst excretion
 - i. animals excreting oocysts susceptible of being counted using the McMaster technique at least once (calculated as the percentage of animals available for the respective groups);
 - ii. number of days with excretion (calculated as a percentage of all sampling days for the corresponding group);
 - iii. arithmetic mean, geometric mean and median for oocyst excretion per group and per day, and geometric mean of the area under the curve for oocyst excretion (oocysts per gram of feces; OPG) per group. Efficacy results in terms of oocyst excretion are expressed as the average reduction of total oocysts for treated and untreated animals (using the formula indicated in item 1.3, paragraph 7), expressed as a Score of oocysts found.
 - iv. In ruminants, the number of animals with *Eimeria* oocyst excretion ≥ 500 OPG at least on one occasion (calculated as a percentage of animals available for the respective groups) is generally preferred to the percentage of all animals with oocysts liable of being counted using the McMaster technique.
 - v. When a sample presents multiple *Eimeria* species (in ruminants), the percentage of pathogenic species shall be determined and evaluated separately (refer to the specific sections for further detail).
 - vi. In protocols currently applied for experimental infections, the parameter “number of days with excretion” frequently provides the greatest differentiation, and should always be included in the analysis.
 - vii. A significant reduction of all parameters is indicative of efficacy in terms of reduction of infection and of environmental contamination with oocysts from excreting animals.
 - b. Feces consistency
 - i. animals presenting diarrhea at least once (calculated as a percentage of animals available for each group analyzed);
 - ii. number of days with diarrhea (calculated as a percentage of total sampling days for the corresponding group);
 - iii. Number of days with oocyst excretion and concurrent occurrence of diarrhea (calculated as a percentage of total sampling days relative to all the

- animals in the corresponding group).
- iv. Since dehydration is an important health parameter in cryptosporidiosis, the following parameter may be included in the evaluation (when a score has been assigned to it):
- v. percentage of animals presenting with dehydration, and mean dehydration.
- c. Change in body weight
 - i. change in body weight (i.e. difference in weight between two predetermined time points during the study).
 - ii. Animals are weighed individually at different time points; details are provided in the specific sections below. In general, body weight at the beginning of the study is used for randomization, and should not differ significantly between groups. Differences between groups at the end of the study only occur when the clinical disease caused by coccidiosis is notably severe.
- 2. Non-parametric tests should be favored for the statistical analysis because they do not require distribution calculation or other assumptions. Additionally, exact tests are preferred to asymptotic analyses. In general, $p \leq 0.05$ is considered a significance level.

6.5. EFFICACY TESTS FOR ANTICOCIDIALS

1.- Findings can also be used in other species to support the efficacy of a new product. For example, in piglets with severe *Cystoisospora suis* infection, typical histological lesions are limited to the jejunum and the ileum, and are characterized by atrophied villi, villous blunting, focal ulceration and fibrinonecrotic enteritis with parasite stages in epithelial cells.

2.- Specific requirements for swine

General information

Cystoisospora suis is the predominant pathogen in swine. Susceptible piglets are infected around the time of birth and generally recover within the 2 weeks following infection. Newborn lactating piglets aged 7 to 11 days are the age group most affected, while older pigs are less susceptible and excrete few or no oocysts and show no clinical signs. Oocysts spread starts 5-6 days' post infection and occurs frequently in two stages, reaching its peak at 5-9 days and 11-14 days' post infection. Clinical signs can be seen as soon as 3 days p.i.

3.- Test animals

Newborn pigs of the same age (from birth to 4 days' old), according to the study design. Healthy, coccidian-free animals of both sexes shall be used. Animals shall be assigned to treatment groups randomly according to weight at birth within litter using a Block design. Since contaminated parturition pens are a major source of infection for piglets, the experimental design shall take pen/litter effect into account.

4.- Laboratory Tests

Inoculum

In artificial exposure models, piglets shall be infected once orally with sporulated oocysts of *C. suis*. The infective dose and virulence of the strain used shall be justified in the statement of intent.

High infective doses may lead to an unacceptably high mortality rate in piglets not normally evidenced in field conditions. Models that use lower doses to induce elimination of oocysts and diarrhea to mimic a natural infection are preferred. The origin of the strain and number of passages in piglets with no prior anticoccidial treatment shall be recorded.

Time of infection and treatment shall be justified according to the proposed treatment definition in order to prevent or reduce clinical signs. Animals shall be treated during the prepatent period, in other words, 4-6 days after infection.

5.- Experimental design

In laboratory studies experimentally infected animals are preferred over naturally infected animals.

For *Isospora suis* infections, an experimental model that mimics field conditions of cystoisosporiasis is used (Mundt et al., 2006). Dose confirmation tests can also be carried out under field conditions.

6.- Closing remarks

The assessment criteria shall be defined in line with the claim envisaged and the objective of the study. Oocyst count reduction (see section 6.8.2.- Oocyst count) or a dose confirmation study shall be selected as the main assessment criterion for dose determination. However, for field tests it is recommended to use the percentage of piglets not affected by diarrhea associated with coccidiosis as the main criterion to demonstrate efficacy in the prevention of clinical signs. The reduction of oocysts should be a co-primary assessment criterion. Secondary criterion for dose determination/confirmation may include: histopathology, fecal score, reduction of days with diarrhea, reduction of days with oocyst shedding, percentage of piglets with oocyst shedding, mortality rate due to coccidiosis, and body weight gain.

7.- EFFICACY TESTS FOR HEMOPARASITICIDES

Below is a description of the tests required for innovative products. These tests shall not be required for products with demonstrated efficacy, since they compromise the wellbeing of tested animals.

7.1 BABESICIDES DESTINED FOR BOVINES

1. **ANIMALS:** A minimum of 16 susceptible animals is required for infestation with *Babesia bovis* and *Babesia bigemina*, distributed in 2 groups of 6 treated animals each, and two control groups with 2 animals each.
Pure British breeds over 18 months old are highly susceptible, and do not require immunosuppression (personal communication from Dr. A. Mangold, EEA INTA Rafaela).
2. **AGE:** Animals shall be older than 18 months to avoid cases of persisting passive immunity.

3. **INOCULUM:** all animals shall be inoculated with virulent strains of the corresponding parasite (*B. bovis* or *B. bigemina*). Inoculums shall comprise 1×10^8 erythrocytes infected by *B. bovis*, and 1×10^6 erythrocytes infected by *B. bigemina*.

7.2 EXPERIMENTAL DESIGN

1. The trial design shall include 16 animals, divided into the following groups:
 - **GROUP I** - 6 calves, inoculated with *B. bovis*, to be treated with the test product when clinical and laboratory parameters indicative of disease are detected.
 - **GROUP II** - 2 calves, inoculated with *B. bovis*, kept as untreated controls.
 - **GROUP III** - 6 calves, inoculated with *B. bigemina*, to be treated when the clinical and laboratory parameters indicative of disease are detected.
 - **GROUP IV** - 2 calves, inoculated with *B. bigemina*, kept as untreated controls.

7.3 EFFICACY CRITERIA

Acceptance of the test: at least 60% of the control group animals shall present “Severe signs”.

The test is considered satisfactory when 95% of the treated animals survive.

PARAMETERS TO BE EVALUATED IN EFFICACY TESTS*

1. **Incubation period.** Number of days from the administration of the inoculum to the first day with fever, expressed as an average $\pm$ standard error.
2. **Prepatent period.** Number of days from inoculum administration to the appearance of the first parasite-infected erythrocytes in peripheral blood smears, expressed as an average $\pm$ standard error.
3. **Maximum percentage reduction in hematocrit.** Expressed as the average value of the maximum reduction in hematocrit below the average values pre-inoculum $\pm$ standard error.
4. **Days of anemia.** Number of days with a reduction in hematocrit equal to or above 50% relative to the average pre-inoculum values $\pm$ standard error.
5. **Parasitemia.** Maximum percentage of parasitemia expressed as an average for the group $\pm$ standard error calculated using the traditional statistical method.

DEFINITION OF “SEVERE SIGNS”

Since parasitemia depends on the characteristics of each strain of inoculum, the presence of parasites shall be accompanied by another parameter (hematocrit or temperature).

Prior to the test, hematocrit values for three days prior to the administration of the inoculum shall be available. Temperature shall always be measured at the same time of day and any difference in temperature shall be in relation to the temperature of untreated animals.

Parameter	<i>B. bigemina</i>	<i>B. bovis</i>
Parasitemia	0.5 to 5%	0.1 to 0.5%
Hematocrit	50% reduction (for a minimum of 2 days)	50% reduction (for a minimum of 2 days)
Rise in temperature	1.5 °C for 2 days	1.5 to 2 °C for 2 days
Signs of severity	Hemoglobinuria	Nervous symptoms

TECHNICAL REGULATION

EFFICACY TESTS FOR THE REGISTRATION OF INTERNAL ANTIPARASITICS FOR SWINE

1.- CONTROLLED TEST

1. This controlled test is valid for monogastric animals. The results of a critical test can be attached as supporting documentation for a controlled test.

1.1. Test design

1. Animals (a minimum of 6 pigs per Group, Treated and Untreated Control, aged approximately one year, with random group allocation) shall be slaughtered and necropsied between days 5 and 7 post treatment, although this period may be extended with acceptable pharmacokinetic justification. Adult and larval stage parasites from the gastrointestinal tract, kidney, liver and lung shall be counted using a protocol with an approved laboratory technique.
2. The minimum infestation required for each nematode species shall vary according to the species, and shall be based on the information in the final report that contains the respective statistical and historical data, bibliography or specialist reports. In general, a mean number of 100 adult parasites of a given species is considered a suitable minimum infestation for determining the efficacy of a drug. For *A. suum*, *A. strongylina*, *Pysocephalus sexalatus*, *Stephanurus dentatus*, *Metatrongylus* spp and *Fasciola* spp, lower means shall apply
3. Adult animals shall be used to establish efficacy against *Stephanurus dentatus*.
4. When artificial infestation is used, as indicated for dose determination studies and prolonged control trials, the minimum numbers of infesting larvae indicated below shall be used.

Minimum number of viable infesting larvae for experimental infestation.

Parasite	Range
----------	-------

Stomach

Ascarops strongylina
Hyostrogylus rubidos

200
1,000 – 4,000

Physocephalus sexalatus

500

Intestines

Ascaris suum

250 – 2,500

***Oesophagostomum* spp**

2,000 – 15,000

Strongyloides ransomi

1,500 – 5,000

Trichuris suis

1,000 – 5,000

Lungs

***Metastrongylus* spp**

1,000 – 2,500

Kidney

Stephanurus dentatus

1,000 – 2,000

1.2 Time of treatment

1. To test efficacy against adult stages, treatment shall not be administered before 35 days following experimental infestation with *Ascarops strongylina*, 26 days for infestation with *Hyoststrongylus rubidus*, 55 days for *Pysocephalus sexalatus*, 65 days for *Ascaris suum*, 10 days for *Strongyloides ransomi*, 28 to 45 days for *Oesophagostomum dentatum* and *O. quadrdispinulatum*, 50 days for *Trichuris suis*, 35 days for *Metastrongylus* spp. and 10 months for *Stephanurus dentatus*.
2. For L4 larvae, treatment shall generally be administered from 7 to 9 days following infestation, with the following exceptions; 3 to 4 days for *Strongyloides ransomi*, 11 to 15 days for *Ascaris suum* and 16 to 20 days for *Trichuris suis*.
3. In the particular case of efficacy against the trans-mammary transmission of somatic *Strongyloides ransomi* larvae, pregnant sows with natural or induced infestation shall be treated prior to parturition, and efficacy may be proven through a larval count from sow milk or adult parasite counts from the small intestine of the litter.

1.3 Methodology for necropsy

1. The necropsy methodology to search for adult and larval parasite forms shall be the standard method used for swine, and will generally follow the guidelines indicated below.
2. The digestive tract is separated and its different segments are isolated and ligated at their end points. Subsequently, the contents of each segment are stored, before washing the mucosa carefully to separate all unattached parasites. The initial contents and the product obtained from the washing process are mixed. To evaluate efficacy against “small” species, aliquots shall be collected before the total contents are examined for “large” species.
3. Digestion techniques may be applied, using a HCl/pepsin solution to search for, and collect, immature stages.
4. *Stomach*: Once opened, the contents are decanted and washed on a mesh. All the parasites recovered are identified and counted. Following immersion in physiological saline for 4 to 6 hours or overnight, at 38–40 °C, the mucosa and sediment shall be examined for *Ascarops*, *Hyostromgylus* and *Physocephalus*.
5. *Small intestine*: Most *Ascaris* can be collected and counted as soon as the intestine has been opened. Collection of *Strongyloides ransomi* is facilitated by digestion, immersion in warm saline, or mucosal scrapings.
6. *Large intestine and cecum*: The contents of both segments are combined with mucosal washings, and aliquots are collected when counts appear to exceed several hundred specimens of *Oesophagostomum*. The washed surfaces shall be examined under a microscope for *Trichuris*, which are generally firmly attached to the mucosa.
7. *Lungs and trachea*: Pulmonary nematodes tend to gather in masses in the distal bronchi. Lungs shall be cut starting at the trachea and continuing with the bronchi and bronchioles.
8. *Stephanurus dentatum*: Although the normal habitat of adults is a cyst with a fistula to a ureter, they can also be found encysted or free in other parts of an animal’s body. Immature forms are generally found in mesenteric lymph nodes (L3 and early L4 larvae) and in the liver (advanced L4 and early L5).
9. It is recommended to keep pigs for a minimum period of 6 to 8 weeks post treatment. This will allow immature forms to develop, migrate to the liver, and continue their biological cycle. The best egg production is found in a sow’s first urine after being locked-up overnight.
10. Careful inspection of all the organs, thoracic cavity walls, including the immediate muscles, is recommended to search for migratory larvae or larvae with aberrant encystment. This will also include perirenal fat, surrounding tissues, and kidneys in search of adult stages.
11. Larval instars L4 and L5 may be found in blood vessels and in the liver parenchyma. All specimens shall be counted and their location and degree of development recorded.

1.4 Efficacy Calculation and Statistical Analysis

1. Efficacy hypothesis tests shall be carried out for a 95% confidence level (<0.05), and numbers obtained from all mathematical calculations shall be rounded off. The geometric mean (GM) of each parasite species shall be calculated using the quantity of parasites found for each nematode species.



2. The percentage reduction (PR) (efficacy) in nematode count is calculated using the following formula (Power et al, 1982):

$$PR = [(GM) \text{ Controls} - (GM) \text{ Treated}] \div (GM) \text{ Controls} \times 100.$$

GMC = geometric mean in the control group

GMT = geometric mean in the treated group

3. This formula was originally developed using the arithmetic mean. However, for swine, in most cases, use of the **geometric mean** is indicated instead of the arithmetic mean using a minimum of 6 animals per group. This will mainly depend on whether worm counts present a normal distribution. In general, the arithmetic mean requires a larger number of animals than the geometric mean.
4. In an internal antiparasitic efficacy test, the statistical analysis of data with abnormal distribution (example: number of parasites, pH values) as determined by the SAS (Statistical Analysis System) univariate procedure, will compare data using the Kruskal-Wallis test (Chi² approximation). Differences between groups will be compared using the non-parametric multiple comparison test by Dunn (Hollander & Wolfe, 1973) or a similar test.

1.5.- Controlled Test Evaluation

1. Efficacy shall be evaluated using the following criteria:
 - Highly effective > 98%
 - Effective 90-98%
 - Aid in control 80-89%
 - Insufficiently active < 80% (not susceptible of registration)
2. Use of the global term “immature” in the results shall not be accepted.

2.- CRITICAL TESTS

1. Critical tests are basically carried out to provide evaluations of new molecules, novel formulations or additional indications, and to test the safety of a drug when it is applied in different clinical conditions.
2. Efficacy is determined by fecal matter and/or urine egg count, in some cases supported by differential larval counts by species.
3. Each study shall include at least 4 (four) treated animals and one (1) untreated animal.
4. The information collected shall be for a minimum of 50 treated pigs.

3.-GENERAL PROVISIONS

1. For new drugs whose characteristics and mode of action require a new test and evaluation methodology not included in this regulation, the methodology proposed by the owner of the

molecule shall be accepted, following its analysis and evaluation by the official registration body.

2. When formulations for antiparasitic products with indications for use that are included in this regulation will incorporate a technical innovation, or contain active ingredients for which there is insufficient published literature, the mandatory efficacy tests shall be endorsed by technicians that belong to institutions recognized by the official registration body.
3. In the case of internationally known formulations that contain widely studied active ingredients, with results published in literature, only EPG reduction tests with natural infestation shall be mandatory, and the corresponding protocols shall have been previously evaluated and approved by the official registration body. Additionally, the official registration body shall be informed at least 15 days in advance of the following: a) date of commencement of the test; b) site where the test will be carried out; and c) name and license number of the Veterinary Medical Doctor that will be in charge of the test. The following protocol is suggested for nematodes:

3.1.- Field Tests

1. **ANIMALS:** Two groups with a minimum of 10 naturally infected swine (2 to 6 months' old), kept under normal rearing conditions, shall be examined on day 0 and fecal samples shall be collected to determine number of eggs per gram of feces (EPG) and carry out fecal cultures. One group shall be kept as controls and the other shall be treated with the test product. Animals shall be allocated to groups using the Greek method. New individual fecal exams (EPG and fecal culture) shall be carried out on day 10 post treatment. The following equation shall be used to determine product efficacy based on the reduction of the number of eggs per gram of feces:

$$1 - (T2 \div T1) \times (C1 \div C2) \times 100,$$

Where T2 = mean EPG for the treated group on day 10 post treatment;

T1 = mean EPG for the treated group on day 0;

C₁ = mean EPG for the control group on day 0;

C₂ = mean EPG for the control group on day 10 of the test.

Definitions

Dose confirmation: *in vivo* study to confirm the efficacy of the dose and formulation of a given finished product. This can be carried out in a laboratory or in the field.

Dose determination: *in vivo* study to determine the most suitable dose or the variation in efficacy using different doses of a given veterinary product.

Controlled Test: Procedure for evaluating the efficacy of a veterinary product using two groups: a control group and at least one group of treated



experimental animals. Each group shall include animals adequately infested with parasites. After a period to be specified for each product, animals shall be slaughtered, necropsied and parasites present shall be identified and quantified.

Bibliography

Mercosur, documento armonizado de aprobación de productos veterinarios (*harmonized document for the approval of veterinary products*), 1998. (SENASA Archive, Buenos Aires).

Power, K., Wood, I., Eckert, J., Gibson, T., and Smith, H J. (1982). WAAVP Guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine and ovine). *Vet. Parasitology*, 10:265-284.

Düwel, D., Barth, D. W., Batte, E. G., Berger, H., Stewart, T. B., and Theodorides, V. J. (1986). WAAVP Guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in swine. *Veterinary Parasitology*, 21: 69-82.

VICH International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Vet. Medical Products, Document VICH GL 16 (Anthelmintics Porcine), Specific Recommendations for porcines, June 2001.

Bulman, G. M., Caracostantógo, J., Eddi, C. S., Ambrústolo, R. R., Muñoz Cobeñas, M. M., Morley, M. E. y Shapiro, J. (1995). El control prolongado de los anthelmínticos, concepto, realidad e importancia de esta acción frente a los parásitos bovinos y ovinos (*Prolonged control of anthelmintics, concept, reality and importance in relation to bovine and ovine parasites*). *Veterinaria Argentina*, Vol XII, 113, May: 6-8.

Bulman, G. M. (1993). Boletín Técnico N° 4, Cyanamid de Argentina, S.A

Eddi, C. S. (1996). Comparative persistency efficacy of doramectin, ivermectin and fenbendazole against naturally acquired nematode infections in cattle. Symposium, XIX World Buiatrics Congress, Edinburgh (Scotland, UK), July 1996.

Wood, Y., Amaral, N. K., Bairden, K., et al (1995). WAAVP IInd. Edition of Guidelines for the evaluation of the efficacy of anthelmintics (Bovine, ovine and caprine). *Veterinary Parasitology*, 58: 181-213.

Técnicas de necropsia y de laboratorios aplicadas en el CICV, INTA, Castelar (*Necropsy and laboratory techniques applied at the INTA Veterinary Science Research Center*). (1982) Anonymous publication, courtesy of Johnson & Johnson, Veterinary Division.

Mangold, A. (2004). Personal communication. Laboratory for hemoparasites, INTA, Rafaela (Argentina).

Svennson, C. (1998). Prevention of *E. alabmensis* coccidiosis by a long-acting bolus. *Vet. Parasitology*, 74: 143-152.

Borgsteede, F.H.M., Dercksen, D.P. (1996). Coccidial and helminth infections in goats kept indoors in the Netherlands. *Vet. Parasitology* 61: 321-326.

“Protocolo para evaluar la seguridad y eficacia de los inmunógenos contra la anaplasmosis y babesiosis bovina” (*Protocol for evaluating the safety and efficacy of immunogens against anaplasmosis and bovine babesiosis*) GAN – 47, FAO Regional Office for Latin America and the Caribbean, Santiago, Chile (1994).

Lukovich, R. “Identificación de las formas adultas de nematodos gastrointestinales y pulmonares de los rumiantes en la República Argentina” (*Identification of adult forms of gastrointestinal and pulmonary nematodes of ruminants in the Argentine Republic*). INTA Castelar, 1981.

Niec, A. “Cultivo e Identificación de larvas infectantes de nematodos gastrointestinales del bovino y ovino” (*Culture and identification of infective larvae of gastrointestinal nematodes of bovines and ovine animals*) INTA, Boletín Técnico N° 5, 1968.

Weybridge, Laboratorio Central Veterinario. “Manual de Técnicas de Parasitología Veterinaria” (*Manual of Veterinary Parasitology Techniques*) Ed Acribia, 1973.

Caracostantologo J. et al. “Evaluación de la resistencia a los antihelmínticos en rumiantes en Argentina” (*Evaluation of resistance to anthelmintics in ruminants in Argentina*) FAO Animal Production and Health Division, Rome, 2005.

Boray, J. C. 1969. Experimental Fascioliasis in Australia. *Advances in Parasitology*, 95–210.
doi:10.1016/s0065-308x(08)60435-2

Wood, I. B., Amaral, N. K., Bairden, K., Duncan J. L., Kassai, T., Malone, J. B., Pankavich, J. A., Reinecke, R. K., Slocombe, O., Taylor, S. M. & Vercruysse, J., 1995. Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Veterinary Parasitology*, 58:181-213

Annex 1

Clinical field test

Two groups with a minimum of 8 ovine animals or 10 bovines, naturally infested and kept on natural pasture, shall be examined on day 0 and fecal samples shall be collected to determine the number of eggs per gram (EPG) of feces and for fecal culture. In order to be included in the trial, the minimum average EPG shall be 400 for ovines and 200 for bovines. One group shall be an untreated control group and the other shall be treated with the test product.

This trial shall be carried out using the Fecal Egg Count Reduction Test (FECRT), for which tasks shall be organized in three days of field work and two days of laboratory work per sampled establishment.

A. Bovines:

First field day – First Fecal Sampling and Identification

1. Young, less than one-year old animals, that have not been dewormed during the 60-day period prior to sampling, and kept on contaminated pastures during that period shall be used. At each selected establishment, animals proposed for inclusion in the study shall be identified with ear tags. Fecal matter samples shall be obtained for each animal (40-60 g per animal). The number of animals sampled shall always exceed the number required to ensure that the minimum number of animals per group with the desired parasite burden is obtained.
2. Samples shall be collected directly from the rectum in polyethylene bags properly identified with the animal ID. Air will be extracted from the bags and they shall be knotted as close to the contents as possible. Bags containing samples shall be transported to the laboratory refrigerated and as quickly as possible. Samples may be stored at 4 °C, but not frozen. Samples shall be stored for a minimum period not to exceed one week.
3. Once animals have been identified and sampled, they shall be returned to their original paddock.

First Lab Day: Eggs Per Gram (EPG) Count and Formation of Groups

1. Fecal Eggs Per Gram (EPG) Count. The modified Mc Master technique shall be used. A 3 g fecal matter sample is placed in a mortar and mixed gradually with 57 ml of oversaturated sodium chloride solution (density 1200) (dilution: 1/20). The contents are poured into a beaker and placed in a magnetic stirrer. A sample is drawn from the beaker during stirring using a Pasteur pipette with a bulb, and placed in the counting chamber (**modified McMaster chamber or similar**) with 4 x 0.5 ml grid areas, adding up to a total volume of 2 ml. Care shall be taken to prevent the presence of excessive air bubbles, which can be avoided by moistening the chamber before filling. The chamber is left to stand a few minutes and transferred to a microscope for reading. All nematode eggs are counted in the four grid areas and multiplied by a factor of 10, which allows the result to be expressed in eggs per gram

50

(EPG) of fecal matter.

2. Formation of groups: Animals selected for the FECRT shall have minimum average egg counts of 200 EPG. As many groups as want to be included in the trial shall be formed, each containing 10 animals, based on EPG counts to ensure a homogeneous distribution in each group.

Second Field Day

Weighing and treatment of groups formed based on EPG. This shall be considered DAY 0 of the test.

1. It is advisable to notify the person in charge of the establishment the day before treatment so that they round-up all the animals the afternoon prior to treatment, to ensure they have fasted close to 12 hours at the time of dosing.
2. Animals are weighed.
3. The corresponding treatment is assigned randomly to each group.
4. The person in charge of administering treatment to animals shall go to the establishment and record the treatment assigned to each animal on the corresponding form. Treatment shall be administered according to the indications and dose of the test product, using calibrated syringes or dispensers.
5. It is advisable to secure each animal in a restrainer to allow proper animal identification and reduce any chance of error during administration of the antiparasitic assigned to its group. Animals can be tagged again or have a replicate ear tag placed to facilitate identification during the second sampling.
6. Any modification in groups or treatments shall be recorded under the heading REMARKS of the Treatment Schedule.
7. After the antiparasitic has been applied, animals shall be returned to their original paddocks.
8. The person in charge of the establishment shall be notified of the date of the second visit (which will be 7 to 14 days' post treatment, depending on the pharmacokinetics of the test product) to collect another fecal sample from the test animals, with the indication that animals should be rounded-up for sampling upon the arrival of the technician to avoid them emptying their digestive tract as a result of being in an enclosure for several hours before this.

Third Field Day

On this visit, a fecal sample shall be collected from all the animals in every group in the same manner as on the First Field Day. Samples shall be taken to the lab for determination of EPG and culturing.

1. From 7 to 14 days after the treatment day (depending on the pharmacokinetics of the test product), the person in charge of this task shall visit the establishment with the Schedule for

the second sampling, which will specify the experimental groups and ID of the animals in each group, and provide space for lab staff to record EPG values and culture results.

2. Fecal samples shall be collected from the rectum of each animal included in the experimental groups. Air will be extracted from the sampling bags and they shall be knotted as close to the contents as possible. Bags containing samples shall be properly identified with the animal ID.
3. Each ear tag number shall be ticked off on the schedule to confirm sampling, and any modification shall be recorded in the section REMARKS.
4. Once samples have been collected, animals shall be returned to their paddocks.
5. Samples shall be transported to the laboratory refrigerated and as quickly as possible. Samples may be stored at 4 °C, but not frozen.
6. The schedule from the second sampling shall be delivered to the laboratory staff together with the samples.

Second Lab Day

The EPG shall be determined for each sample collected during the second sampling, and samples from each experimental group shall be pooled and cultured to determine the percentage of each genus present in the sample.

1. Record the EPG value on the Schedule for the second sampling.
2. Diagnosis of parasite genera involved based on fecal culture.
 - a. Fecal cultures shall be carried out on pooled material from each group (using 4 to 5 g from each sample).
 - b. The fecal culture technique shall be used to allow eggs to develop to L3.
 - c. The code by Dr. Niec (Niec, 1968) shall be used to identify L3 larvae.
3. When 10 to 12 days have elapsed from the commencement of cultures, the percentage of each genus identified for each group shall be recorded in the lower section of the Schedule for the second sampling.
4. To determine product efficacy in terms of reduction of the number of eggs per gram of feces, the following equation shall be used:

$$1 - (T2 \div T1) \times (C1 \div C2) \times 100,$$

Where: T2 = mean EPG for the group treated on day 7 to 14 post treatment;
 T1 = mean EPG for the group treated on day 0;
 C₁ = mean EPG for the control group on day 0;
 C₂ = mean EPG for the control group on day 7 to 14 of the test.

B. Ovines

First field day

First Fecal Sampling and Identification

Young animals, aged 5 to 6 months, that have not been dewormed in the 60-day period prior to sampling, and kept on contaminated pastures during that period shall be used.

1. At each selected establishment, animals proposed for inclusion in the study shall be identified with ear tags. Fecal matter samples shall be obtained for each animal (20-30 g per animal). The number of animals sampled shall always exceed the number required to ensure that the minimum number of animals per group with the desired parasite burden is obtained.
2. Samples shall be collected directly from the rectum in polyethylene bags properly identified with the animal ID. Air will be extracted from the bags and they shall be knotted as close to the contents as possible. Bags containing samples shall be transported to the laboratory refrigerated and as quickly as possible. Samples may be stored at 4 °C but not frozen. Storage of samples shall be kept at a minimum and shall not exceed one week.
3. Once animals have been identified and sampled, they shall be returned to their original paddock.

First Lab Day

EPG and Formation of Groups

1. Fecal Eggs Per Gram (EPG) Count. The modified Mc Master technique shall be used. A sample of 1 g of fecal matter is placed in a mortar and mixed gradually with 59 ml of oversaturated sodium chloride solution (density 1200) (dilution: 1/60). The contents are poured into a beaker and placed in a magnetic stirrer. A sample is drawn from the beaker during stirring using a Pasteur pipette with a bulb, and is placed in the counting chamber (McMaster chamber) with 4 x 0.5 ml grid areas, and a total volume of 2 ml. Care shall be taken to prevent the presence of excessive air bubbles, which can be prevented by moistening the chamber before filling. This is left to stand a few minutes and transferred to a microscope for reading. All nematode eggs are counted in the four grid areas and multiplied by a factor of 30, which allows the result to be expressed in eggs per gram (EPG) of fecal matter. To minimize the dilution effect, which leaves a larger proportion of water in the fecal matter, the following correction factors shall be applied to the final EPG count (Skerman and Hillard, 1966):
 - a. Normal fecal matter (loose pellets) factor: 1
 - b. Clumped pellets, factor: 1.5
 - c. Semisoft fecal matter (no pellets), factor: 2
 - d. Liquid fecal matter (diarrhea), factor: 3
2. The EPG count obtained (number of eggs counted x sample dilution factor) is multiplied by 1, 1.5, 2 or 3, depending on the consistency of the sample, to obtain the final EPG.
3. The trial shall include a minimum of one untreated control group and one group treated with the test product. One or more additional groups may be included to compare the results for the test product with other commercially available or in-development products.

4. Group Formation: Animals selected for the FECRT shall have minimum average egg counts of 400 EPG. Groups of 8 animals shall be formed based on EPG counts to ensure a homogeneous distribution in each group.

Second Field Day

Weighing and Treatment of groups formed based on EPG. This shall be considered DAY 0 of the trial.

1. It is advisable to notify the person in charge of the establishment the day before treatment to ensure that all animals are rounded-up the afternoon before treatment day and have fasted close to 12 hours at the time of dosing.
2. The corresponding treatment is assigned randomly to each group.
3. Animals are weighed.
4. The person in charge of administering treatment to animals shall go to the establishment to carry out dosing and shall record the treatment assigned to each animal on the corresponding form. Treatment shall be administered according to the indications and dose for the test product, using calibrated syringes or dispensers.
5. It is advisable to secure each animal individually in a restrainer to allow proper identification and reduce any chance of error during administration of the antiparasitic assigned to its group. Animals can be marked on the forehead with chalk or paint to facilitate identification during the second sampling.
6. Any modification in groups or treatments shall be recorded under the heading REMARKS of the Treatment Schedule.
7. After the antiparasitic has been applied, animals shall be returned to their original paddocks.
8. The person in charge of the establishment shall be notified of the date of the second visit (to take place 7 to 14 days after treatment, depending on the pharmacokinetics of the test product) to collect another fecal sample from the test animals. On this occasion, however, instructions shall be given to round-up animals upon arrival of the sampling staff, to avoid animals emptying their digestive tract as a result of spending several hours in an enclosure.

Third Field Day:

On this visit, a fecal sample shall be collected from all the animals in each group in the same manner as on the First Field Day. Samples shall be taken to the lab for determination of EPG and culturing.

1. From 7 to 14 days after the treatment day, the person in charge of sampling shall visit the establishment with the Schedule for the second sampling, which will specify the experimental groups and the ID of the animals in each group, and will provide space for the lab to record EPG values and culture results.

2. Fecal samples shall be collected from the rectum of each animal included in the experimental groups. Air will be extracted from the bag containing the sample and it shall be knotted as close to the contents as possible. Bags containing samples shall be properly identified with the animal ID.
3. Each ear tag number shall be ticked off on the schedule to confirm sampling, and any modification shall be recorded in the section REMARKS.
4. Once samples have been collected, animals shall be returned to their paddocks.
5. Samples shall be transported refrigerated to the laboratory as quickly as possible and no later than one week after collection. Samples may be stored at 4 °C but not frozen.
6. The schedule from the second sampling shall be delivered to the laboratory staff together with the samples.

Second Lab Day

The EPG shall be determined for each sample collected during the second sampling, and samples from each experimental group shall be pooled and cultured to determine the percentage of each genus present in the sample.

1. Record the EPG value on the Schedule for the second sampling.
2. Diagnosis of parasite genera involved based on fecal cultures.
 - a. Fecal cultures shall be carried out on pooled material from each group (using 4 to 5 g from each sample).
 - b. The fecal culture method shall be used to allow eggs to develop to L3 larvae.
 - c. The code by Dr. Niec (Niec, 1968) shall be used to identify L3 larvae.
 - d. The number of larvae of each genus found in a culture sample shall be used to calculate the percentage of each genus in each treatment group, including untreated controls.
3. When 10 to 12 days have elapsed from the commencement of cultures, the percentage of each genus identified for each group shall be recorded in the lower section of the Schedule for the second sampling.
4. To determine product efficacy in terms of the reduction of the number of eggs per gram of feces, the following equation shall be used:

$$1 - (T2 \div T1) \times (C1 \div C2) \times 100,$$

Where: T2 = mean EPG for the group treated on day 7 to 14 post treatment;
 T1 = mean EPG for the group treated on day 0;
 C₁ = mean EPG for the control group on day 0;
 C₂ = mean EPG for the control group on day 7 to 14 of the experiment.

Annex 2

EFFICACY TEST FOR COMBINED PRODUCTS

CURRENT FRAMEWORK. The global increase in anthelmintic resistance (AR), particularly in ovines, added to the lack of new molecules and the availability of lower-cost generic products, have led the Pharmaceutical Industry to gradually gravitate towards the production of formulations that contain combinations mainly of generic products. These combinations may contain one or more wide-acting anthelmintics, or a combination of such products with reduced spectrum products. The effect of combined formulations on parasite populations may be additive (the sum of the effects of the individual components), synergic (greater than the individual efficacy of each compound) or antagonistic (lower efficacy of the compounds in the combination). In addition to these characteristics, there is a possibility that the formulation process per se will change the pharmacokinetics of one or more compounds in the Combination, producing a decrease in efficacy against any one or more of the target species to be controlled.

In many cases, it is not possible to control different species of resistant nematodes by applying a single active ingredient due to the epidemiological situation of AR diagnosed in many countries in the region. Consequently, the use of Combinations following a proper diagnosis of the particular situation at a given livestock establishment may constitute an important tool. Since some of these combinations already exist in the regional market, it is important to use such combinations rationally. Such use should start with a proper and stricter approval of combined products which are designed to control situations where AR is present.

PROPOSED PROTOCOL

i) **Detection of resistance.** Each livestock establishment should be considered as an individual case from the viewpoint of AR, depending on its history of anthelmintic use. Consequently, an **Egg Count Reduction Test** (Lombritest) should be carried out to determine whether or not there is resistance to the products present in the proposed Combination.

This will require a minimum of ten infected ruminants per group (control group, Combination product group, and one group for each active ingredient included in the combination). These animals shall be sampled and individual EPG counts shall be obtained on days 0 and 10, and larval culture shall be carried out on day 0 (on pooled fecal samples taken prior to treatment) and on each group on days 0 to 14. If the Lombritest shows that the efficacy of the individual components is less than 90%, and the Combination has an efficacy greater than 90%, the test described in point ii) below can be carried out.

ii) **Controlled Efficacy Test.** Using the same animal groups, at least 6 animals from the control group and 6 animals from the group treated with the combination, and 3 animals from each group treated with one of the individual active ingredients, shall be necropsied on days 14-18 post

treatment. Adult and immature parasite counts shall be recorded per organ. Percentages efficacy shall be calculated using Abbott's formula.

iii) The test products shall be analyzed previously to determine their concentration.

APPROVAL CRITERION

- For the combination to be useful it should have an effectiveness against resistant strains above 90%. In all cases, approval shall be based on the results of the autopsy, using the Lombritest as a preliminary guide.
- Total efficacy of the Combination shall be higher than the efficacy of each ingredient used individually.

ANNEX III

CAMEVET
Cod: Cal-BPM 001
TRÁMITE V
16 de octubre 2025

GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

1. Generalidades	64
1.1 Alcance	64
1.2 Generalidades	64
1.3 Definiciones	64
2. Organización y personal.....	74
2.1. Organización	74
2.2. Personal	74
2.2.1. Responsabilidades del personal Clave	75
2.2.1.1. Director Técnico/Responsable Técnico.....	75
2.2.1.2. Dirección de Producción:	76
2.2.1.3. Dirección de Control de la Calidad:.....	76
2.2.1.4. Dirección de Aseguramiento de la Calidad:	77
2.2.2. Responsabilidades compartidas de la dirección de producción y de la unidad de la calidad. 77	
2.3. Capacitación.....	78
2.4. Salud e higiene del personal	79
2.4.1. Salud del Personal.....	79
2.4.2. Higiene del personal.	79
2.4.3. Protección del personal.	80
2.4.4. Prohibiciones en las áreas de producción, almacenamiento y laboratorio de Control de Calidad. 80	
2.4.5. Controles microbiológicos sobre el personal.....	80
3. Edificios e Instalaciones.	81
3.1. Generalidades	81
3.2. Planos y diagramas	81
3.3. Mantenimiento	82
3.4. Servicios y drenajes o desagüe	82
3.5. Flujos y ubicación de los equipos y materiales	82
3.6. Tipos de Áreas.....	82
3.6.1. Areas y su uso según la interrelación con su entorno:	82
3.6.1.1. Área segregada o separada:.....	83
3.6.1.2. Área autónoma o independiente:.....	83
3.6.1.3. Área autocontenida:	83
3.6.2. Áreas limpias o clasificadas.....	83
3.6.3. Área Dedicada o exclusiva.	84
3.7. Instalaciones especiales.....	84

3.7.1. Generalidades.....	84
3.7.2. Requisitos para todas las instalaciones especiales.....	84
3.7.3. Para Productos biológicos, citostáticos y hormonales con efecto sobre la reproducción.....	85
3.7.4. Para penicilínicos y cefalosporínicos (β -lactámicos).....	85
3.7.5. Para Ectoparasitocidas.....	85
3.8. Almacenes o Áreas de almacenamiento.....	87
3.9. Áreas de recepción y despacho.....	88
3.10. Área de cuarentena.....	88
3.11. Área de muestreo.....	88
3.12. Área de almacenamiento materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos.....	88
3.13. Área de Almacenamiento de estupefacientes y psicotrópicos.....	88
3.14. Área de almacenamiento de productos peligrosos e inflamables.....	88
3.15. Área de Almacenamiento de material impreso.....	89
3.16. Área de dispensado o pesada de materias primas.....	89
3.17. Área en tránsito.....	89
3.18. Área de producción.....	89
3.18.1. Las áreas de producción deben tener las siguientes condiciones:.....	90
3.18.2. Área de acondicionamiento para empaque primario.....	90
3.18.3. Área de lavado.....	90
3.18.4. Área de equipos móviles, recipientes y utensilios limpios.....	90
3.19. Áreas de acondicionamiento para empaque secundario.....	90
3.20. Área de control de calidad.....	91
3.20.1. Área para instrumentos sensibles.....	91
3.20.2. Área de microbiología.....	91
3.21. Áreas auxiliares.....	92
3.21.1. Vestidores y servicios sanitarios.....	92
3.21.2. Área de lavandería.....	92
3.21.3. Área de comedor.....	93
3.21.4. Área de mantenimiento y equipo sin uso.....	93
3.21.5. Área de investigación y desarrollo.....	93
3.21.6. Bioterio.....	93
4. Equipos.....	94
4.1. Generalidades.....	94
4.2. Limpieza y mantenimiento de los equipos en condiciones de uso regulares.....	95
4.2.1. Generalidades.....	95
4.2.2. Identificación del equipo limpio y/o esterilizado.....	95

4.2.3. Mantenimiento preventivo y correctivo del equipo.....	96
4.3. Calibración y calificación	96
4.3.1. Generalidades	96
4.3.2. Patrones de referencia.....	96
4.3.3. Programas de calificación/ calibración y control	97
4.4. Sistema de agua.	97
4.5. Sistemas de aire.	97
4.5.1. Generalidades	97
4.5.2. Controles microbiológicos	98
4.5.3. Tuberías y cañerías.....	98
5. Materiales y productos.	98
5.1. Generalidades	98
5.2. De la identificación de materiales de empaque o acondicionamiento	99
5.3. Materias primas	99
5.3.1. Integridad e identificación de los recipientes	99
5.3.2. Muestreo de materias primas.....	100
5.3.3. Materias Primas. Casos especiales	100
5.3.4. Trasvasado de la materia prima.....	101
5.3.5. Fraccionamiento (Pesada).....	101
5.4. Materiales de acondicionamiento.	102
5.5. Productos intermedios y graneles.	102
5.6. Productos terminados.....	103
5.7. Materiales y productos rechazados u obsoletos.	103
5.8. Productos devueltos	103
6. Documentación.....	104
6.1. Generalidades	104
6.2. Registro de datos en documentos.	105
6.2.1. Generalidades	105
6.2.2. De la trazabilidad de los registros	105
6.2.3. De la conservación de los registros.....	106
6.3. Documentos exigidos.....	106
6.3.1. Especificaciones	106
6.3.2. Fórmula maestra y orden de producción (incluyendo orden de empaque).....	107
6.3.3. Del registro y revisión de los lotes. (Batch Record).....	109
6.3.4. Procedimientos	109
7. Producción	110
7.1. Generalidades	110

7.2.	Uso del área.	110
7.3.	Muestreo para productos intermedios, graneles y terminados.	110
7.4.	Prevención de la contaminación.	110
7.4.1.	Contaminación microbiana para productos no estériles.	111
7.4.2.	Contaminación cruzada.	111
7.4.2.1.	Gestión de riesgo de contaminación cruzada.	111
7.4.2.2.	Medidas para evitar la contaminación cruzada:	111
7.5.	Operaciones de producción	113
7.5.1.	Generalidades	113
7.5.2.	Desviaciones y rendimientos.	113
7.5.3.	Controles durante el proceso.	114
7.5.4.	Equipos.	114
7.5.5.	Operaciones de Acondicionamiento o envasado.	115
7.5.5.1.	Envasado	115
7.5.5.2.	Etiquetado.	115
7.5.5.3.	Control de los productos en la línea de envasado.	116
7.5.6.	Reproceso.	116
8.	Aseguramiento o Garantía de Calidad	117
8.1.	Generalidades	117
8.2.	Sistema de garantía de calidad	117
9.	Control de Calidad.	118
9.1.	Generalidades	118
9.2.	Aprobación de los productos terminados.	118
9.3.	Equipos e instrumentos analíticos	119
9.4.	Mantenimiento y calibración de equipos	119
9.5.	Documentación	119
9.6.	Muestreo para Control de Calidad.	120
9.6.1.	Generalidades	120
9.6.2.	Procedimiento de muestreo	120
9.6.3.	Muestras de retención.	120
9.7.	Metodología analítica.	121
9.8.	Estándares y materiales de referencia.	122
9.9.	Medios y cepas microbiológicas.	123
9.10.	Animales utilizados en ensayos.	123
10.	Producción, almacenamiento y/o análisis por contrato	124
10.1.	Generalidades	124
10.2.	Contratos a terceros	124

10.2.1.	Contenido del contrato.....	124
10.2.2.	De la inspección a las instalaciones del contratista.....	124
10.2.3.	De las responsabilidades del contratante.....	125
10.2.4.	De las responsabilidades del contratista (contratado).....	125
11.	Validación.....	126
11.1.	Generalidades	126
11.2.	Protocolos e informes.....	126
11.3.	Calificación y validación.....	126
12.	Quejas, reclamos y retiro de productos.....	127
12.1.	Generalidades.....	127
12.2.	Información a las autoridades competentes.....	127
12.3.	Reclamos.....	127
12.4.	Retiros de Productos del Mercado.....	128
13.	Auto inspección y auditorías de calidad.....	129
13.1.	Auto inspección.....	129
13.2.	Auditorías de la calidad.....	129

1. Generalidades

Alcance

Este documento aplica para cualquiera de las etapas de producción ya sean totales o parciales de los medicamentos veterinarios, incluyendo productos farmacológicos, biológicos, reactivos de diagnóstico y ectoparasiticidas de aplicación externa.

Se excluyen de esta GUÍA a la elaboración de químicos de uso en instalaciones pecuarias para limpieza y desinfección, preparaciones magistrales veterinarias o kits de diagnósticos in vitro.

Generalidades

En la elaboración de medicamentos veterinarios, el control completo de la producción es indispensable para garantizar al consumidor la calidad e inocuidad de los productos que recibe y para resguardar la salud pública, la salud animal y el medio ambiente. Ninguna operación debe dejarse al azar cuando los medicamentos veterinarios que se elaboran puedan ser decisivos para salvar, conservar o recuperar la salud animal.

A continuación, se describen algunas prácticas recomendadas para la producción de medicamentos veterinarios que garanticen la calidad deseada. Su aplicación, junto con los diversos controles implementados a lo largo de los procesos de manufactura, contribuirá significativamente a asegurar una calidad homogénea y elevada en los lotes de medicamentos veterinarios producidos.

El fabricante debe ser responsable de la calidad e inocuidad de los productos que se elaboran, pues sólo él está en condiciones de evitar errores y contratiempos mediante una rigurosa vigilancia de sus procedimientos de elaboración y control.

La aplicación de los siguientes requisitos se extiende a cualquiera de las operaciones de producción, incluidos el envasado y la rotulación, siendo procesos propios o realizados en terceros, hasta que los productos alcanzan su forma de presentación definitiva a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los mismos.

El laboratorio fabricante velará porque todas las operaciones de elaboración se lleven a cabo de conformidad con la información aprobada en la autorización de funcionamiento otorgada por la Autoridad Sanitaria del país.

Definiciones

Para los efectos de esta GUÍA se establecen las

Agua Purificada Es el agua empleada en la manufactura o fabricación de productos farmacéuticos no inyectables y de otros insumos, en la limpieza de algunos equipos en las fases finales de síntesis de

algunos principios activos, a menos que la monografía del producto especifique otra calidad de agua. Se prepara a partir de agua potable sometiéndola a procesos combinados de deionización, ablandamiento, decoloración, y/o filtración. La destilación, o el proceso de ósmosis inversa en la etapa final o cualquier otro proceso validado. No debe contener sustancias agregadas y cuyas especificaciones de calidad se encuentran descritas en farmacopea.

Agua para inyección de calidad farmacéutica Es el agua que se emplea como vehículo, solvente y/o excipiente en la manufactura o fabricación de productos estériles, así como en otras aplicaciones farmacéuticas tal como en los últimos pasos de la limpieza de áreas, equipos, tuberías, recipientes o componentes que entran en contacto con el producto estéril y cuyas especificaciones de calidad se encuentran descritas en la farmacopea. Se prepara a partir de agua purificada sometiéndola de igual manera a un proceso de destilación, también se puede preparar por otra tecnología equivalente o superior como son los sistemas basados en membranas, este sistema debe de estar diseñado para prevenir la contaminación microbiana, la formación de endotoxinas bacterianas y debe de estar validado. debe de cumplir con las especificaciones establecida en la monografía respectiva

Aprobado: Condición que se establece cuando los resultados de las pruebas cumplen con las especificaciones establecidas, para que los componentes de la formulación y del empaque, productos en proceso puedan ser usados o que los productos semielaborados y productos terminados puedan ser distribuidos.

Aseguramiento de la calidad / Garantía de calidad. Es el conjunto de actividades planeadas y sistemáticas que lleva a cabo una empresa, con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos o servicio cumplen con los requisitos de la calidad especificados para el uso al que están destinados y que durante su elaboración se ha cumplido con todos los procedimientos establecidos, que incorpore las prácticas adecuadas de manufactura o fabricación y de control de la calidad. Es preciso que sea plenamente documentado y que su eficacia sea controlada.

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): Conjunto de procedimientos destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de medicamentos veterinarios para que cumplan las guías de calidad y su trazabilidad

Buenas Prácticas de Laboratorio: Conjunto de guías, procedimientos operativos y prácticas, para garantizar que los datos generados por un laboratorio de Control de Calidad son íntegros, confiables, reproducibles y de calidad.

Calibración: Proceso de comparar los valores obtenidos por un instrumento de medición con la medida correspondiente de un patrón de referencia (o estándar). Los límites de aceptación del resultado de la medición deben estar establecidos.

Calidad: Conjunto de propiedades inherentes de un producto y la totalidad de sus atributos, las cuales determinan su idoneidad para los propósitos a los cuales se destina.

Calificación de equipo: Serie de verificaciones y testeos efectuados sobre un equipo para asegurar que el mismo cumple con las especificaciones de diseño, instalación, operación y funcionamiento, las cuales deben ser demostradas y documentadas.

Cargo: Posición jerárquica y responsabilidad general dentro de una organización que define el rol y sus responsabilidades.

Certificado de análisis o informe de análisis: Documento emitido por el laboratorio de control de calidad del fabricante u otro, debidamente habilitado que certifica los resultados obtenidos del análisis de calidad de un lote de un producto específico.

Código o número de serie o lote: Combinación de letras, número o símbolos que sirven para la identificación de un lote, el cual permite realizar la trazabilidad de todos los documentos referentes a su manufactura y control.

Concentración de principio activo: Es la cantidad de principio activo presente en el medicamento reportada en el sistema de unidades de medición definidas internacionalmente, (SI).

Conciliación: Comparación entre la cantidad teórica de un producto o materiales producidos o usados y la cantidad real obtenida.

Contaminación: Introducción indeseada de impurezas de naturaleza química, física o microbiológica en toda fase del proceso de elaboración, dentro o sobre la materia prima, productos intermedios durante la etapa de pesaje, formulación/producción, muestreo, acondicionamiento, almacenamiento y/o distribución.

Contaminación cruzada: Contaminación de una materia prima, producto intermedio, granel, o producto terminado durante la manufactura o fabricación por la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables procedentes de otra materia prima, producto o proceso o producto diferente, durante cualquier etapa del proceso de producción.

Contrato con terceros: Acuerdo privado entre partes que se obligan sobre materia determinada, y cuyo cumplimiento puede ser exigido. Es un acuerdo de voluntades que genera derechos y obligaciones para las partes.

Control de calidad: Sistema planificado de actividades cuyo propósito es verificar la calidad del muestreo, especificaciones y ensayos de un producto, así como los procedimientos de la organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y relevantes son llevados a cabo y que no se autorice el uso de materiales ni la expedición de productos para su distribución o venta, sin que se haya establecido que su calidad es satisfactoria.

Control de cambios: Programa o sistema para documentar cualquier cambio o variación que se realice sobre cualquier proceso alcanzado por las Buenas Prácticas de Manufactura.

Control de proceso: Pruebas, ensayos y mediciones realizados durante la producción incluyendo el acondicionamiento, destinado a asegurar que el producto resultante cumple con las especificaciones establecidas. El control del ambiente o del equipo puede considerarse también como parte del control durante el proceso.

Cuarentena: Situación de las materias primas o del material de acondicionamiento y de los productos intermedios, a granel o terminados, que se encuentran aislados físicamente o de otra forma efectiva mientras se toma la decisión de su aprobación o rechazo.

Desinfección: proceso destinado a eliminar la mayoría o todos los microorganismos patógenos, excepto las esporas bacterianas, en objetos inanimados.

Despacho: Proceso mediante el cual se gestiona la salida de la mercadería, a través de la generación de la documentación necesaria hasta el embarque del producto en el transporte correspondiente. La misma puede incluir diferentes productos y cada uno de ellos se puede conformar por diferentes lotes.

Desvío: Incumplimiento de requisitos determinados por el Sistema de Gestión de Calidad o necesarios para mantener la calidad, seguridad y eficacia de los productos.

Devolución: Retorno al fabricante o distribuidor de un medicamento que puede presentar o no un desvío de la calidad o de cualquier otra índole.

Eficacia: Capacidad de un medicamento para producir los efectos terapéuticos propuestos.

Elaboración, Fabricación, Manufactura o Producción: Conjunto de operaciones secuenciales y procesos de transformación de materiales y productos, que se realizan desde el ingreso de las materias primas a la planta hasta la liberación del producto debidamente acondicionado para su venta al público.

Elaboración en campañas: Planificación de la producción con dedicación de área en el tiempo. Se elaboran una serie de lotes del mismo producto/grupo de activo consecutivos.

Elaboración en tercero o 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 producción de un medicamento veterinario.

Envase o material de acondicionamiento: Material empleado en el acondicionamiento de un producto farmacéuticos, pero excluyendo cualquier otro envase exterior usado en el transporte. Los materiales de acondicionamiento pueden ser primarios o secundarios si están o no destinados a estar en contacto directo con el producto.

Esclusa: Espacio cerrado con dos o más puertas, interpuesto entre dos o más áreas, con el fin de controlar la circulación de aire y la limpieza de dichas áreas, cuando se pasa a las mismas. Las esclusas se diseñan para su uso por personas, materiales propios de la fabricación, objetos y equipos.

Especificaciones: Lista de requerimientos que deben cumplir los productos o materiales utilizados u obtenidos durante la elaboración.

Estabilidad: Mantenimiento de las especificaciones señaladas y aceptadas en la monografía de registro de un medicamento veterinario, desde su preparación y durante todo el tiempo de conservación del mismo en que estas condiciones no varíen, de forma de asegurar la calidad, seguridad y eficacia del producto durante su vida útil. Los estudios de estabilidad permiten establecer la fecha de vencimiento de un producto y su condición de almacenamiento.

Estándar o patrón de referencia primario: Aquella sustancia que ha demostrado, a través de una serie de análisis, ser un material de alta pureza obtenido de una fuente reconocida internacionalmente tales como los estándares farmacopeicos u otras marcas internacionales. Son ejemplos fármacos, impurezas, productos de degradación y reactivos altamente caracterizados y de elevada pureza. También son considerados estándares primarios las sustancias caracterizadas como tales por proveedores acreditados bajo la norma ISO 17034 (General requirements for the competence of reference material producers) e ISO 31 (Reference materials — Contents of certificates, labels and accompanying documentation) u otros proveedores de ensayos con reconocimiento oficial.

Estándar secundario, patrón de referencia secundario o patrón de trabajo: Sustancia de calidad y pureza establecida, la cual es comparable con un estándar de referencia primario o patrón primario.

Etiqueta – Rotulo. Identificación adherida, impresa o litografiada, bien sea como, caracteres pintados o grabados a calor, presión, o por otro método, aplicados directamente sobre recipientes, envases, empaques o envoltorios o cualquier otro protector.

Experto: Persona que debe poseer educación científica y experiencia práctica que le permitan tener criterio profesional independiente, basado en la aplicación de principios científicos a los problemas prácticos que se presenten en la producción y control de la calidad de los productos farmacéuticos.

Fecha de fabricación o fecha de manufactura: Fecha colocada en el material de empaque primario y secundario de cada lote de producto, en la cual se refiere al mes y año en que se llevó a cabo la fabricación.

Fecha de expiración o vencimiento: Fecha colocada en el material de empaque de un producto por lote fabricado, para indicar la fecha hasta la cual el producto demuestre satisfacer las especificaciones de calidad.

Fecha de re-testeo: Fecha establecida por el fabricante de la materia prima/insumos, basada en estudios de estabilidad, después de la cual el material debe ser re analizado para asegurar que todavía se mantiene adecuado para el uso, conforme los ensayos de estabilidad definidos por el fabricante de la materia prima/insumo, manteniendo las condiciones de almacenamiento preestablecidas, siendo solamente aplicable cuando el plazo de validez no fue establecido por el fabricante de materia prima/insumo.

Re-análisis: Análisis requerido para verificar que el materia prima, material de acondicionamiento o producto terminado, cumple las especificaciones con las que fue aprobado originalmente, siempre que esté dentro de su plazo de vida útil.

Filtro HEPA: Filtro de aire particulado de alta eficiencia (High Efficiency Particulate Air, por sus siglas en inglés).

Forma farmacéutica: Estado físico o físico-químico, relacionado con la vía de administración, en que se presenta el medicamento para que pueda ser usado y produzca su efecto (terapéutico, diagnóstico, profiláctico o eutanásico).

Fórmula maestra/ fórmula patrón: Documento que establece los materiales de partida y las respectivas cantidades a ser usadas para producir y acondicionar un medicamento veterinario, incluida una descripción de las operaciones de producción (procedimiento) y detalles de los controles específicos a ser usados durante el proceso.

Fraccionador o maquilador: Establecimiento que se dedica a envasar y/ o empacar un medicamento veterinario, incluyendo acciones de reprocesos para estas actividades.

Impureza: Parámetro de calidad que cuantifica la existencia de sustancias que son ajenas a una determinada materia prima o producto. En el caso de productos biológicos se refiere, además, a la presencia de microorganismos o componentes ajenos a una determinada cepa o producto.

Laboratorio fabricante, elaborador o productor: Poseedor de una autorización para la fabricación de medicamentos de acuerdo a la reglamentación sanitaria de cada país, que se dedica a producir productos veterinarios o que participa en algunos de sus procesos. Se incluyen los fabricantes para terceros (maquiladores).

Compendios oficiales: Aquellos reconocidos por los países mediante disposiciones reglamentarias vigentes. (ejemplo Farmacopeas).

Licencia sanitaria, habilitación o autorización de funcionamiento: Documento emitido por la autoridad competente que autoriza al laboratorio fabricante para la manufactura de medicamentos veterinarios previo cumplimiento de los requisitos establecidos.

Limpieza: Es un procedimiento de aseo que se aplica para remover la suciedad y residuos visibles.

Lote, serie, partida: Cantidad definida de materia prima, producto terminado o material de envase, elaborado en ~~un solo~~ en uno o mas procesos, que debe ser homogéneo e identificarse con una expresión numérica o alfanumérica impresa en rótulos y etiquetas.

Maquila: Ver Elaboración en terceros.

Materia prima: Toda sustancia (activa o inactiva) de calidad definida empleada en la producción de un producto farmacéutico veterinario, ya sea que permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

Materiales: Toda materia prima, material de empaque o acondicionamiento que es empleado en la producción de un producto.

Medicamento veterinario: Toda preparación farmacéutica que contiene sustancias naturales o sintéticas o una mezclas de éstas que se destinan al uso en los animales, en forma individual o colectiva, directamente o mezclada con el alimento o agua de bebida, con fines de curación, alivio, eutanasia, diagnóstico y/o prevención de las enfermedades o de sus síntomas o al restablecimiento, corrección o

modificación de las funciones fisiológicas, estimulación de la inmunidad activa o al otorgamiento de la inmunidad pasiva. Se incluyen farmacológicos, ectoparasiticidas y biológicos.

Muestra: Cantidad representativa de un producto o material tomado de un lote o proceso de producción con fines de análisis, control de calidad o validación. Las mismas pueden extraerse en cualquier parte del proceso.

Muestra de retención (Contra-muestra): Unidades representativa de cada lote de producto terminado, materia prima o material de envase, almacenada por un período de tiempo establecido.

Muestreo: Procedimiento establecido para realizar la toma de una muestra homogénea.

Operación crítica: Operación en el proceso de manufactura que puede causar una variación en la calidad del producto farmacéutico veterinario.

Orden de envasado y empaque: Documento que especifica las cantidades de material de envase y empaque que son utilizadas en el acondicionamiento de un lote.

Orden de producción: Documento en el que se registra la fórmula farmacéutica, las cantidades de cada ingrediente y la autorización de producción. Deben completarse con datos obtenidos durante la producción e incluir información de la fórmula maestra/fórmula de producción.

Persona autorizada: Persona reconocida por la autoridad como la responsable de asegurar que cada lote de producto terminado haya sido manufacturado, controlado y aprobado para su liberación de conformidad con las leyes y reglamentaciones vigentes del país. Puede denominarse director técnico o responsable técnico.

Política de calidad: Conjunto de directrices y objetivos de una organización con respecto a la calidad, expresados de manera formal por la alta gerencia

Potencia Biológica. Medida del efecto terapéutico o preventivo de un Medicamento veterinario para producir una respuesta.

Principio activo /ingrediente activo /ingrediente farmacéutico activo: Sustancia o mezcla de sustancias con efecto farmacológico específico o bien que, sin poseer actividad farmacológica, al ser administrada al organismo adquieren dicha propiedad. Se incluyen aquellas sustancias utilizadas directamente en el organismo para el diagnóstico.

Procedimiento: Descripción de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la producción de un medicamento.

Procedimiento operativo estándar: Documento escrito y autorizado que contiene instrucciones de las operaciones que deben realizarse, las precauciones que deben tomarse y las medidas que deben aplicarse relacionadas directa o indirectamente con la producción de un medicamento (por ejemplo, operación de equipos, mantenimiento y limpieza, control ambiental, muestreo e inspección).

Proceso aséptico: Aquel según el cual se extreman las medidas para evitar la contaminación microbiana de los productos, equipos y componentes que han sido previamente esterilizados o sanitizados.

Producto a granel: Producto que ha completado todas las etapas de producción, sin incluir el empaclado o envasado primario.

Producto intermedio o semielaborado: Producto elaborado parcialmente que debe pasar aún por otras fases de la producción antes de convertirse en producto a granel.

Producto terminado: Producto que cumplió con todas las etapas de producción, incluyendo el envasado primario y secundario.

Producto rechazado: Producto que no cumple con uno o mas requisitos de especificaciones.

Protocolo de validación: Documento en el que se describen las actividades que se realizan en una validación, incluidos en los criterios de aceptación para la aprobación de un proceso o parte del mismo.

Puesto: Conjunto definido de tareas, responsabilidades y funciones asignadas a una persona en un determinado cargo. Diseñado para contribuir al logro de los objetivos de la empresa, asociado a competencias, habilidades y requisitos específicos.

Prueba de identidad: Prueba diseñada para mostrar de manera inequívoca que las muestras examinadas contienen el o los componentes de la fórmula según las especificaciones.

Pureza: Grado en que un principio activo veterinario o materia prima contiene otros materiales extraños.

Impureza: Parámetro de calidad que cuantifica la existencia de sustancias que son ajenas a una determinada materia prima o producto. En el caso de productos biológicos se refiere, además, a la presencia de microorganismos o componentes ajenos a una determinada cepa o producto.

Potencia Biológica. Medida del efecto terapéutico o preventivo de un Medicamento veterinario para producir una respuesta.

Kit de diagnóstico: Paquete de artículos, reactivos o sustancias químicas, enzimáticas, biológicas, naturales o sintéticas, que se utiliza con fines de diagnóstico in vitro de enfermedades animales en una prueba específica.

Reactivos para diagnóstico: Sustancia o preparación individual (biológica, química, enzimática) utilizada dentro de una prueba diagnóstica in vivo o in vitro que se utiliza en forma individual.

Recuperación o mezcla. Introducción total o parcial de un lote anterior con la calidad requerida, en otro lote en una fase determinada de la producción.

Registro de producción/registro de lote (batch record): Documento que recopila la historia de cada lote de producto y todas las demás circunstancias importantes que pueden afectar a la calidad del producto final.

Rendimiento: Comparación, con un margen de tolerancia por las variaciones normales entre la cantidad del producto o materiales teóricamente producidos o empleados y la cantidad realmente producida o empleada.

Reproceso Tratamiento de un lote, total o parcial, de producto de calidad inaceptable, a partir de una fase determinada de la producción, de forma que esa calidad pueda hacerse aceptable mediante una o más operaciones adicionales.

Re-trabajo: Someter un producto en proceso a una etapa de manufactura alternativa, debido a que no se llegaron a cumplir las especificaciones predeterminadas.

Sanitización es el proceso mediante el cual se reducen significativamente los microorganismos viables (como bacterias, virus y hongos) en superficies previamente limpias, hasta niveles que se consideran seguros para o adecuados para un entorno controlado, mediante el uso de agentes químicos o físicos.

Sistema Cerrado de Producción: Es aquel en el cual una sustancia o medicamento veterinario no está expuesto al ambiente de su entorno inmediato durante la producción. Esto disminuye los riesgos de contaminación cruzada.

Trazabilidad: Serie de procedimientos que permiten seguir la evolución histórica de un producto en cada una de sus etapas productivas (con sus pasos y componentes) etapas de almacenamiento y distribución hasta la venta al consumidor final.

Unidad de la Calidad: Unidad organizativa independiente de producción que cumple las responsabilidades de control y aseguramiento de la calidad. Puede ser bajo la forma de unidades separadas de Aseguramiento de la Calidad y Control de la Calidad o como un único individuo o grupo, dependiendo del tamaño y estructura de la organización.

Validación: Proceso documentado que demuestra con alto grado de seguridad, que un procedimiento, método, sistema, equipo o proceso cumple consistentemente con las especificaciones y estándares predefinidos para este.

2. Organización y personal

2.1. Organización

La organización de la empresa debe estar documentada en un organigrama general que indique claramente la estructura jerárquica y que incluya organigramas específicos de las diversas subunidades que conforman el laboratorio de los departamentos. Estos deben estar controlados, codificados, actualizados y firmados por las personas responsables. El organigrama debe ser divulgado y conocido en toda la organización.

Los cargos deben estar acorde con lo indicado en la reglamentación vigente de cada país.

Debe existir una descripción escrita de las funciones, responsabilidades, autoridad y sustitución de cada cargo que se encuentre señalado en el organigrama y se debe especificar el grado académico, la formación, la experiencia y las habilidades que el personal debe tener para ocuparlos. Debe tener la suficiente autoridad para llevar a cabo sus responsabilidades y debe estar formalmente establecida y esta información debe ser archivada.

2.2. Personal

Todo el personal debe ser competente en los principios de BPM que los afectan, debiendo recibir capacitación inicial y continúa.

El laboratorio fabricante debe disponer de personal con la calificación y/o experiencia práctica necesaria. Los profesionales calificados, responsables de las unidades de investigación y desarrollo, producción, control y garantía de la calidad deben tener competencia técnica para el puesto que ocupen. Los responsables por la producción y por el control de la calidad deben ser independientes uno de otro.

Toda persona que trabaje en la industria farmacéutica veterinaria debe tener preparación académica, capacitación y experiencia o una combinación de esas condiciones, para ocupar el puesto al que se le asigne.

El área encargada de los Recursos Humanos deberá de guardar y de actualizar junto con los Directores, Gerentes, Jefes y Supervisores de área los siguientes documentos:

- A. Los perfiles de puesto de todas las áreas productivas, de calidad, almacenes, y de investigación y desarrollo además de las áreas administrativas y comerciales.
- B. Los programas anuales de capacitación
- C. Los programas de inducción del personal
- D. Los organigramas
- E. Las políticas relacionadas con el personal.
- F. Programa de exámenes médicos.

2.2.1. Responsabilidades del personal Clave

2.2.1.1. Director Técnico/Responsable Técnico.

El laboratorio fabricante de medicamentos veterinarios debe tener una Dirección Técnica, cuyo puesto estará incluido dentro del organigrama general y debe ser informado al "Organismo Oficial Competente" conforme a la legislación de cada país.

En el organigrama se debe demostrar el acceso inmediato a la Gerencia y debe implementar mecanismos para mitigar el riesgo potencial de conflicto de interés.

Esta dirección es responsable de cuanto afecte la eficacia, seguridad y calidad de los productos que se formulen, elaboren, manipulen, fraccionen, almacenen y comercialicen, así como el cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que demande la operación del establecimiento y la liberación del lote.

La función de aprobación de la liberación de un lote de producto terminado puede ser delegado a una persona designada (persona autorizada) con calificación y experiencia adecuada que liberará el producto de acuerdo con un procedimiento aprobado.

La responsabilidad legal estará de acuerdo a la legislación de cada país. En casos de jornadas continuas o extraordinarias el Director Técnico debe garantizar los mecanismos de supervisión de acuerdo con la legislación de cada país.

2.2.1.2. Dirección de Producción:

La dirección de producción debe:

- a) Asegurar que los productos se fabriquen y almacenen en concordancia con la documentación aprobada, a fin de obtener la calidad prevista.
- b) Aprobar los documentos maestros relacionados con las operaciones de producción, incluyendo los controles durante el proceso y asegurar su estricto cumplimiento.
- c) Garantizar que la orden de producción esté completa y firmada por las personas designadas.
- d) Vigilar el mantenimiento del departamento en general, instalaciones y equipo.
- e) Garantizar que los procesos de producción se realizan bajo los parámetros definidos.
- f) Asegurar la aplicación de procesos adecuados para la validación y calibración de los equipos de control, garantizando que estos sean debidamente registrados y que sus reportes estén disponibles.
- g) Asegurar que los registros de producción sean llenados, evaluados, y firmados por la persona designada para este fin.
- h) Asegurar que se lleve a cabo la capacitación inicial y continua del personal de producción y que dicha capacitación se adapte a las necesidades.
- i) Otras funciones inherentes al puesto.

2.2.1.3. Dirección de Control de la Calidad:

La dirección de Control de Calidad debe:

- a) Aprobar o rechazar, según procede, las materias primas, materiales de envase y empaque, producto intermedio, a granel y terminado.
- b) Evaluar los registros de los lotes.
- c) Garantizar que todos los análisis o pruebas necesarias se lleven a cabo.
- d) Aprobar las especificaciones, instrucciones de muestreo, métodos de análisis y otros procedimientos de control de la calidad.
- e) Aprobar y rechazar los análisis que se realicen bajo contrato.
- f) Verificar el mantenimiento de las edificaciones del departamento y el equipamiento.
- g) Garantizar que se lleve a cabo la validación apropiada, incluyendo las de los procedimientos analíticos y las calibraciones del equipamiento de control.
- h) Garantizar que se realice el entrenamiento inicial y continuo del personal de control de la calidad, de acuerdo con sus necesidades.
- i) Otras funciones inherentes al puesto.

2.2.1.4. Dirección de Aseguramiento de la Calidad:

La Dirección de Aseguramiento de Calidad debe:

- a) Garantizar que se cumpla con las Buenas Prácticas de Manufactura recomendadas por esta guía, así como con las normas legales y técnicas de la Autoridad Sanitaria, que permitan fabricar y comercializar productos de calidad.
- b) Velar porque se elabore, mantenga y asegure un sistema de gestión de la calidad de manera que garantice la calidad de los productos y de los procesos.
- c) Elaborar, mantener y asegurar el cumplimiento del Plan Maestro de Validación, de acuerdo con lo establecido por esta guía
- d) Elaborar y revisar el cumplimiento de los programas establecidos dentro del sistema de gestión.
- e) Realizar auditorías internas o autoinspecciones para el cumplimiento del programa respectivo.
- f) Participar en el proceso de, evaluación y aprobación de proveedores.
- g) Coordinar y responder por la atención e investigación de los reclamos sobre productos asegurando que sus resultados sean reportados a las autoridades competentes, cuando corresponda.
- h) Coordinar y responder por todo lo relacionado con retiro de productos del mercado.
- i) Elaborar y supervisar el sistema de gestión de la documentación.
- j) Liberar cada serie o lote de producción para su distribución al mercado si fue autorizado para esto por parte de la Dirección Técnica.

En aquellos casos donde no exista separación de la Dirección de Control de la Calidad y de Aseguramiento de la Calidad, sino que existe una Unidad de la Calidad, ésta deberá cumplir con la responsabilidad de ambas Direcciones.

2.2.2. Responsabilidades compartidas de la dirección de producción y de la unidad de la calidad.

Los responsables por la Producción y por la Unidad de la Calidad deben ser independientes entre sí y compartir o ejercer responsabilidades relativas a la calidad, las cuales son:

- a) Autorizar los procedimientos escritos y otros documentos, incluyendo sus modificaciones.
- b) Vigilar y controlar las áreas de producción.
- c) Vigilar la higiene de las instalaciones de las áreas productivas.
- d) Calificar y calibrar los equipos e instrumentos.
- e) Validar los procesos.
- f) Capacitar al personal.
- g) Participar en la selección, evaluación (aprobación) y control los proveedores de materiales, de equipo y otros involucrados en el proceso de producción.
- h) Aprobar y controlar la producción por terceros.
- i) Establecer y controlar las condiciones de almacenamiento de materiales y productos.

- j) Conservar la documentación.
- k) Vigilar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- l) Inspeccionar, investigar y muestrear con el fin de controlar los factores que puedan afectar a la calidad.

2.3. Capacitación

Todo empleado de nuevo ingreso o que cambie sus funciones o de puesto, debe recibir inducción en un plazo de tiempo pre establecido. No podrá asumir sus nuevas funciones y responsabilidades hasta tanto su inducción y entrenamiento hayan finalizado.

La asistencia a esta capacitación debe quedar documentada. La capacitación debe ser general en las Buenas Prácticas de Manufactura y específica de acuerdo con las funciones y atribuciones asignadas, antes de ingresar a su puesto de trabajo. El personal administrativo debe recibir inducción general en Buenas Prácticas de Manufactura.

Todo empleado regular, ya sea interno o externo, que preste servicio al laboratorio en sus instalaciones, debe recibir capacitación continua y acorde con las funciones propias del puesto, de igual manera con las regulaciones y procedimientos de las Buenas Prácticas de Manufactura en todo aquello relacionado con el puesto de trabajo que ocupa y debe quedar documentada.

La capacitación en Buenas Prácticas de Manufactura, debe realizarse, de acuerdo a una planificación establecida y aprobada y debe garantizar el conocimiento de dichas prácticas. Esta debe efectuarse como mínimo una vez al año.

Se debe realizar una evaluación tanto del programa de capacitación como de cada capacitación recibida, su ejecución y resultados de acuerdo con una planificación establecida, quedando debidamente documentada. Se debe establecer un parámetro mínimo de aceptación

Cuando los resultados de la evaluación aplicada no sean satisfactorios, el establecimiento debe tomar las acciones correctivas necesarias hasta que los mismos sean aceptables.

Se restringirá el acceso de los visitantes o del personal no específicamente capacitado a las áreas de producción y control de calidad. Si esto fuera inevitable, se les dará capacitación especialmente sobre higiene personal y uso de ropa protectora. Dicho ingreso debe ser objeto de supervisión.

Esta restricción se indicará mediante cartelería colocada visiblemente antes del ingreso a dichas áreas.

El visitante que preste servicios al laboratorio en sus instalaciones debe ser supervisado por personal de laboratorio. En caso de que ingrese sin acompañantes debe estar calificado y ser capacitado en BPM antes de su ingreso; esta capacitación debe registrarse y archivers

El personal que trabaje en instalaciones especiales, donde se manejen sustancias activas, tóxicas, infecciosas o sensibilizantes (β -lactámicos, Citostáticos y hormonales), debe recibir capacitación específica, la cual debe evaluarse en forma periódica. Se deben mantener los registros y aplicar las acciones necesarias en caso de encontrar resultados no conformes durante las evaluaciones del personal

2.4. Salud e higiene del personal

2.4.1. Salud del Personal

Todo el personal al ser contratado y durante el tiempo de empleo debe someterse a exámenes médicos, de acuerdo con las áreas de desempeño, para asegurar que sus condiciones de salud no afectan la calidad del producto que se está fabricando. El fabricante será el responsable de que el personal presente anualmente o de acuerdo con la legislación de cada país, la certificación médica o su equivalente sobre su estado de salud, enfatizando si padece de alguna enfermedad infectocontagiosa que pueda afectar a los productos.

El personal que trabaja en áreas de producción de sustancias químicas o biológicas peligrosas, como β -lactámicos, Ectoparasiticidas, microorganismos potencialmente peligrosos, citostáticos, hormonales así como agentes zoonóticos y antropozoonóticos, deben mantener controles especiales de salud de acuerdo a la legislación vigente en cada país para este tipo de sustancias, de manera que, se garantice la integridad física del mismo.

No debe intervenir en la producción de medicamentos veterinarios ninguna persona afectada por una enfermedad infecciosa o que tenga heridas abiertas en la superficie del cuerpo. El fabricante debe instruir al personal para que informe acerca de todos los estados de salud que puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

2.4.2. Higiene del personal.

Los procedimientos relacionados con la higiene personal incluyendo el uso de ropas protectoras y el equipo de protección personal, se aplican a todas las personas que ingresan a las áreas de producción y Unidad de la Calidad, incluyendo empleados temporales, permanentes y visitantes.

Las ropas usadas, si fuese necesario reutilizarlas, deben almacenarse en contenedores separados y cerrados hasta que sean debidamente lavados y si fuese necesario, sanitizados, esterilizados o inactivados.

El establecimiento debe contar con una lavandería para el lavado específico de las ropas protectoras (uniformes) que se reutilicen o contratar a una empresa que les tercerice el servicio.

Para el caso de microorganismos peligrosos, estos deben ser inactivados previamente antes de lavarse o ser enviados a la empresa tercerizada.

Los uniformes del personal que trabaje en las áreas de alto riesgo, debe contar con equipo de lavado separado y garantizar que no se mezclen con los uniformes de uso convencional.

Los requerimientos de higiene del personal para cada tipo de área se deben definir por escrito.

Toda persona involucrada en el proceso de producción debe tener buenos hábitos higiénicos. Será obligación del personal lavarse las manos antes de ingresar a las áreas de producción, especialmente después de utilizar los servicios sanitarios, antes y después de comer.

Se deben colocar rótulos visibles con instrucciones referentes a esta obligación.

2.4.3. Protección del personal.

Los requerimientos de indumentaria para cada tipo de área se deben definir por escrito. Se debe incorporar el uso de elementos de protección personal de acuerdo con un análisis de riesgo.

El personal dedicado a la producción, que esté en contacto directo con materias primas, intermedio o semielaborado, productos a granel, debe usar uniforme de manga larga, limpio, sin bolsillos, confortable y confeccionado con un material que no desprenda partículas, botones escondidos; y protección como gorros que cubran la totalidad del cabello, mascarillas, cubre barba (cuando aplique) guantes y zapatos especiales (cerrados, suela antideslizante).

2.4.4. Prohibiciones en las áreas de producción, almacenamiento y laboratorio de Control de Calidad.

Se prohíbe comer, beber, fumar, vapear, masticar, así como guardar comida, plantas, bebidas, cigarrillos, vaporizadores, medicamentos u objetos personales en las áreas donde esas puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

El personal no debe usar maquillaje, joyas, relojes, teléfonos celulares, radio-localizadores, ni ningún instrumento ajeno al uniforme, en áreas de riesgo para el producto. No debe llevar barba o bigote al descubierto, durante la jornada de trabajo en los procesos de dispensado, producción y fraccionamiento (envase/empaque). El uniforme de trabajo debe ser usado exclusivamente en las áreas para las que fue diseñado, según los procedimientos que lo definen. Esta prohibición debe indicarse mediante cartelera visible colocada previo al ingreso al área de producción.

2.4.5. Controles microbiológicos sobre el personal

De acuerdo a las áreas de desempeño, el laboratorio debe realizarle al personal los controles microbiológicos de manos y otros, de acuerdo a un programa y procedimiento establecido

3. Edificios e Instalaciones.

3.1. Generalidades

Las instalaciones deben localizarse, diseñarse, construirse, remodelarse y mantenerse de forma conveniente a las operaciones que deben realizarse. Su disposición y diseño deben tender a minimizar el riesgo de errores, permitir la limpieza y mantenimiento efectivo, evitar la contaminación cruzada, la acumulación de polvo o suciedad y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos.

Las instalaciones deben diseñarse y equiparse con la debida protección contra el ingreso de fauna nociva (animales y/o vectores).

La edificación debe estar diseñada para garantizar el flujo lógico de materiales y personas, evitando contaminación y contraflujos.

Donde se genere polvo, debe tomarse medidas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

Las áreas deben ser exclusivas para el uso previsto y evitar la presencia de materiales o equipos ajenos a las tareas que allí se desarrollan.

Se debe disponer de equipamiento para el cumplimiento de la seguridad industrial y ocupacional según la normativa de cada país.

Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que, consideradas en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de producción, ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos.

Las condiciones de iluminación, temperatura, humedad y ventilación no deben influir negativamente, directa o indirectamente en los productos durante su producción y almacenamiento ni en los equipos. Estas deben ser monitoreadas y controladas.

3.2. Planos y diagramas

El laboratorio fabricante debe contar como mínimo con los siguientes planos y diagramas codificados actualizados (pueden unificarse según se considere).

- a. Planos de construcción y remodelaciones.
- b. Plano o diagrama de distribución de áreas.
- c. Diagrama de flujo de personal.
- d. Diagrama de flujo de materiales, e independiente el de residuos peligrosos debe incluir ruta de residuos peligrosos (ruta sanitaria).
- e. Diagrama de flujo de procesos.

- f. Plano de servicios (aire, aire comprimido, aguas, desagües, aguas servidas, aguas negras, electricidad, vapor, vapor puro y gases). Se debe indicar el flujo y contenido de la tubería, de acuerdo con la legislación de cada país.
- g. Plano o diagrama de evacuación del personal en caso de emergencia
- h. Plano de ubicación de salidas de emergencia.
- i. Diagrama de ubicación de las duchas y lavados de ojos de emergencia.
- j. Plano del sistema de tratamiento de aguas para la producción.
- k. Diagrama de ubicación del control de plagas.
- l. Diagrama de ubicación de los extintores y salidas de agua.

3.3. Mantenimiento

El laboratorio fabricante debe ser mantenido en adecuadas condiciones de uso, mediante el establecimiento, implementación y ejecución de un Programa Anual de mantenimientos preventivos y restaurativos. Deben existir procedimientos y registros de los mantenimientos realizados periódicamente a las instalaciones y edificios.

3.4. Servicios y drenajes o desagüe

Las tuberías, artefactos lumínicos, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea posible, su mantenimiento debe efectuarse fuera de las áreas productivas

Los drenajes deben ser diseñados y ubicados de manera que no permita la contracorriente. Deben tener tapas de tipo sanitario y contar con drenaje sifonado

3.5. Flujos y ubicación de los equipos y materiales

El flujo de los materiales y del personal a través del laboratorio fabricante debe estar diseñado de tal manera que no permita confusión, contaminación ni errores. Las áreas de acceso restringido deben estar debidamente delimitadas e identificadas.

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

Las áreas de trabajo y almacenamiento deben permitir la ubicación lógica de los equipos y materiales de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de confusión entre los distintos productos y sus componentes, se evite la contaminación cruzada, se reduzca el riesgo de omisión y aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de producción o control. Los equipos y los materiales deberán de estar debidamente identificados e indicar su estatus de limpieza y de utilización.

3.6. Tipos de Áreas.

3.6.1. Áreas y su uso según la interrelación con su entorno:

Deben existir, según corresponda al tipo de producto, distintas categorías de áreas en la planta de elaboración de medicamentos veterinarios, con la finalidad de:

- Proteger la calidad del producto
- Proteger la salud de las personas
- Evitar la contaminación cruzada
- Evitar la contaminación del medio ambiente
- Minimizar el impacto sobre la resistencia antimicrobiana

Se definen a continuación, estas categorías según la interrelación con su entorno y la calidad del aire contenido, en secuencia de requisitos crecientes y ejemplificando en cada caso para mayor claridad.

3.6.1.1. Área segregada o separada:

A los fines de esta guía se define como un área separada de las demás por medio de barreras físicas completas. No implica edificios independientes, ni área autónoma, ya que puede compartir aspectos operativos (personal, equipos, aire, etc.) con otras áreas. Como ejemplos de uso de esta área son: área de granulación, área de comprimidos, área de soluciones orales, área de suspensiones, área de polvo

3.6.1.2. Área autónoma o independiente:

A los fines de esta guía se define como un área segregada, con equipamiento dedicado. Debe estar provista de sistemas de contención para evitar la contaminación hacia el exterior. Debe contar con un sistema de manejo del aire que evite la contaminación hacia el exterior, además de tratamiento de efluentes líquidos y sólidos con ese mismo fin. No necesariamente implica área autocontenida.

3.6.1.3. Área autocontenida:

Instalaciones o locales que contienen separación total de todos los aspectos de una operación, personal, equipamiento móvil y sistema de aire. Debe contar con procedimientos, controles y monitoreos propios y bien establecidos.

El diseño debe asegurar la ausencia de escape del aire hacia el ambiente exterior, así como también el ingreso no controlado del mismo, para la protección del producto. Ejemplos son el uso de diferencial de presiones y filtración absoluta. Debe contar con procedimientos apropiados de descontaminación de ropas. Requiere de tratamiento de los efluentes líquidos y sólidos que aseguren la inactivación de los mismos. Incluye barreras físicas, equipamiento y ropa del personal para uso propio. Debe poseer sistema de aire independiente, pero no implica necesariamente edificios separados. Es un área clasificada

3.6.2. Áreas limpias o clasificadas.

A los fines de esta guía se define como un área que tiene un ambiente definido de control microbiano y de partículas; construida de modo de reducir la introducción, generación y retención de contaminantes en ella.

Esta categoría, es aplicable a cualquiera de los tipos de área descriptos en el punto 3.5. La categoría de productos a ser elaborados bajo esta categorización depende de los requisitos de la forma farmacéutica.

La categorización del área, se realiza en base a referencias internacionales **Ver anexo 2: Elaboración de Productos Estériles (en etapa de redacción)**.

Debe contar con procedimientos, controles y monitoreos bien establecidos. Debe poseer una constancia de clasificación, según la legislación de cada país.

3.6.3. Área Dedicada o exclusiva.

El **área dedicada o exclusiva**, es aquella que se destina específicamente a la elaboración de un producto o grupo específico de productos. Se trata de una clasificación basada en el uso dado al área y puede aplicarse a cualquiera de los tipos de áreas descritos en el punto 3.6.1.

Estas áreas pueden a su vez, clasificarse según lo descrito en el punto 3.6.2 según los requisitos de las formas farmacéuticas elaborados.

Estos grupos, pueden ser definidos por las características particulares específicas de sus principios activos (toxicidad, sensibilidad, labilidad).

Pueden utilizarse criterios por grupo de compuestos o por sus usos avalados por un análisis de riesgo.

Debe definirse claramente, el criterio utilizado para agrupar los productos que se elaboren en esta área, salvo aquellos en donde los requisitos para su elaboración son asignados en esta guía como “Instalaciones especiales”.

3.7. Instalaciones especiales

3.7.1. Generalidades.

Existen medicamentos veterinarios cuyos activos, obligan al uso de instalaciones especiales para su elaboración.

Para concepto de esta guía, se requiere:

- **Área autocontenida y exclusiva** para cada uno de los siguientes grupos:
 - Productos Biológicos.
 - Hormonales con efecto sobre la reproducción humana.
 - Citostáticos.
- **Área autocontenida** para β -Lactámicos.
- **Área autónoma y exclusiva** para Ectoparasitidas.

A estos requisitos deben agregarse los requerimientos de áreas Limpias o clasificadas según corresponda a la forma farmacéutica a elaborar.

3.7.2. Requisitos para todas las instalaciones especiales.

Deben demostrar que no hay contaminación cruzada y contaminación al exterior.

Los medicamentos veterinarios no deben ser elaborados en las mismas instalaciones que productos agroquímicos (herbicidas, plaguicidas, pesticidas, etc.) a excepción, de aquellos activos que son comunes a ambas industrias. En este caso, las instalaciones y procesos deben cumplir los requisitos para medicamentos veterinarios. Los productos de ambas industrias deben ser elaborados en campañas separadas.

3.7.3. Para Productos biológicos, citostáticos y hormonales con efecto sobre la reproducción.

Estos productos deben ser elaborados en exclusividad en estas instalaciones, no permitiéndose la inclusión de ningún otro grupo, aun por campaña (dedicadas en el tiempo)

3.7.4. Para penicilánicos y cefalosporínicos (β -lactámicos).

Los productos conteniendo β -lactámicos no requieren de instalaciones exclusivas.

Se tomarán todas las medidas necesarias para evitar la contaminación cruzada y cualquier riesgo para la seguridad del trabajador de acuerdo con ésta guía.

Se seguirán los procedimientos de descontaminación y limpieza adecuados y validados.

Los productos no β -lactámicos que se incluyan en estas áreas se elaborarán por campañas.

3.7.5. Para Ectoparasitocidas.

Los requerimientos de instalaciones para Ectoparasitocidas toman en cuenta el alto riesgo asociado a su elaboración por la toxicidad de sus componentes tanto para la salud humana, animal y el medio ambiente.

También se contempla el riesgo asociado con el mayor tamaño de lote característico de estos productos, que incrementa las posibilidades de contaminación cruzada y de exposición del personal a estas sustancias.

Si bien esta categoría se denomina ectoparasitocidas, se comprende que el grupo de lactonas macrocíclicas se clasifican en endectocidas. Esta segregación, clasifica por grupo químico y no por acción farmacológica.

Es por ello que se definen dos sub-clasificaciones para su elaboración:

A. Ectoparasitocidas de aplicación externa en animales o su hábitat:

- Estos deberán ser formulados, envasados y rotulados en instalaciones, autónomas y exclusivas.
- En este sentido, se incluye en Cuadro 1, un listado de principios activos ectoparasitocidas cuya presencia en un medicamento veterinario los encuadra dentro de esta categoría.
- Se incluye en Cuadro 2, las excepciones que se contemplan.

B. Ectoparasitcidas en formulaciones de uso interno (oral o Inyectables).

- Estos podrán ser elaborados en áreas generales, por campañas, con validación de limpieza (ejemplos: avermectinas, benzoilureas, espinosinas, isoxazolin, etc)
- Ambos cuadros, serán revisados periódicamente. Los ejemplos citados, no corresponden a todos los casos posibles.

Cuadro 1. Listado Positivo de principios activos ectoparasitcidas que deben ser manipulados en instalaciones autónomas y exclusivas.

Los productos veterinarios que contengan al menos un principio activo incluido por su clasificación química en el listado siguiente deberán ser elaborados en instalaciones, autónomas y exclusivas.	
Clasificación.	Ejemplos.
Amidinas – Dimidinas	Amitraz, Cimiazol
Carbamatos	Carbaril, Propoxur
Fenilpirazoles	Fipronil, Piriprol
Neonicotinoides	Imidacloprid, Tiametoxan
Organofosforados	Clorpirifós, Triclorfón, Diazinón, Diclorvós, Etión, Naftalofós.
Piretrinas y piretroides	Cipermetrina, Deltametrina, Permetrina, Tetrametrina, flumetrina.
<u>Benzoilurea</u>	<u>Fluazuron.</u>
<u>Lactonas macrocíclicas de uso externo.</u>	<u>Eprinomectina, ivermectina, moxidectina, doramectina, selamectina.</u>
<u>Isoxazolin.</u>	<u>Fluralaner, afoxalaner, sarolaner.</u>

Cuadro 2. Se contemplan las siguientes excepciones

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

<u>Lactonas macrocíclicas y isoxazolinás.</u>	La toxicidad de este grupo de activos permite realizarlo en líneas que elaboren otros grupos de activos, de los definidos en el punto 3.5.3.
---	--

3.8. Almacenes o Áreas de almacenamiento

Deben tener suficiente capacidad para permitir el almacenamiento ordenado de diversas categorías de materiales y productos: materias primas, materiales de envase y empaque, productos intermedios, a granel, terminados, productos en cuarentena, aprobados, rechazados, devueltos o retirados.

Estas áreas deben cumplir con lo definido en el **punto 3.3** de la guía CAMEVET de Buenas Prácticas de Almacenamiento, transporte y distribución de productos de uso veterinario.

Pisos, paredes y techos deben estar en buenas condiciones de conservación, deben ser de fácil limpieza y no deben afectar la calidad de los materiales y productos que se almacenan en el sitio.

Cuando los materiales de empaque iniciales y primarios y los productos intermedios o a granel estén expuestos a las condiciones ambientales del área, las superficies interiores (paredes, pisos y techos) deben ser lisas y libres de grietas y juntas abiertas, no deben desprender partículas y deben permitir una limpieza fácil y efectiva y, si es necesario, sanitización y/o desinfección.

Las áreas de almacenamiento deben diseñarse o adaptarse para asegurar las buenas condiciones de almacenamiento. Deben mantenerse limpias, ordenadas, a temperatura y humedad de acuerdo con las especificaciones de los materiales y productos. Debe quedar registro del control de temperatura y humedad.

Cuando el área de almacenamiento corresponda al resguardo de productos peligrosos, se deben aplicar los mecanismos de contingencia requeridos según el tipo de producto y su potencial riesgo.

En los casos en que se requiera condiciones especiales de temperatura y humedad estas deben establecerse, controlarse.

Los materiales deben almacenarse de manera que faciliten la **rotación** de los mismos según la regla "primero que vence primero que sale".

Los materiales y productos deben identificarse y colocarse sobre tarimas o estanterías que impidan el anidamiento de plagas pero que permitan la limpieza, el adecuado control de éstas y poder realizar la inspección física del área. Su gestión debe respetar las Buenas Prácticas de Almacenamiento

Las áreas de refrigeración y congelación producción o almacenamiento de productos termosensibles deberán contar con estudios del perfil térmico, y termómetros. Los termómetros deberán contar con sistema informático o sistema alternativo para documentar la temperatura (software). En caso de desvíos el sistema debe permitir notificar al personal de la empresa en tiempo real, para tomar las

acciones correspondientes. Estas áreas deberán de estar conectadas a una fuente de poder alterna (Planta eléctrica de emergencia) que permita mantener la corriente eléctrica en casos de emergencias.

Estas áreas incluyen las cámaras de estabilidad, cuando aplique.

3.9. Áreas de recepción y despacho

En los lugares de recepción y despacho, los productos y materiales deben estar protegidos de las condiciones ambientales.

Las áreas de recepción deben diseñarse y equiparse de tal forma que los contenedores de materiales puedan limpiarse, si fuere necesario, antes de su almacenamiento.

Las áreas de recepción y despacho deben estar separadas, demarcadas y claramente identificadas.

3.10. Área de cuarentena

Las áreas donde se almacenan materiales y productos, sometidos a cuarentena deben estar claramente definidas y marcadas; el acceso a las mismas debe limitarse al personal autorizado. Todo sistema destinado a sustituir el área de cuarentena debe ofrecer condiciones equivalentes de seguridad.

3.11. Área de muestreo

Debe existir un área separada de muestreo de las materias primas, de tal forma que se impida la contaminación cruzada, microbiológica y de otros tipos. El muestreo puede efectuarse en el área de pesaje o dispensado (dispensación).

En el caso de materias primas con requerimientos especiales podrá realizarse el muestreo en otras áreas adecuadas, contando con procedimientos específicos para tal fin.

3.12. Área de almacenamiento materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos.

El almacenamiento de materiales o productos rechazados, retirados del mercado o devueltos debe efectuarse en áreas separadas, identificadas, de acceso restringido, bajo llave y documentado. Los procedimientos y actividades relacionados se describen en el punto 5.7. y 5.8. Debe existir un inventario de los productos almacenados dentro de esa área.

3.13. Área de Almacenamiento de estupefacientes y psicotrópicos

Deben existir áreas separadas, bajo llave, identificadas y de acceso restringido para almacenar materias primas y productos terminados que contengan psicotrópicos y estupefacientes. Además, debe aplicar los controles documentales necesarios que la autoridad sanitaria haya dispuesto para este tipo de productos.

3.14. Área de almacenamiento de productos peligrosos e inflamables

Debe existir un área destinada al almacenamiento de sustancias peligrosas e inflamables que cumpla con las exigencias normativas específicas en la materia de cada país.

3.15. Área de Almacenamiento de material impreso

Debe existir un área separada, identificada y de acceso restringido para almacenar el material impreso (etiquetas, estuches, insertos y envases). Se debe llevar un control de cantidades y movimientos de los mismos.

3.16. Área de dispensado o pesada de materias primas

Debe existir un área específica, identificada como "área restringida", para llevar a cabo las operaciones de dispensado. Las paredes, pisos y techos deben ser lisos y con bordes sanitarios. Esta debe ser independiente, cerrada, limpia, iluminada y tener condiciones controladas de temperatura y humedad (cuando se requiera).

Para evitar contaminaciones y proteger al producto y al personal, esta área debe contar como mínimo con:

- Inyección de aire de calidad acorde a las materias primas a manipular.
- Extracción independiente, con los filtros apropiados para evitar la contaminación cruzada o ambiental.
- Diferencial de presión. (si corresponde) El diferencial de presión debe ser controlado y registrado.
- Las áreas deben considerar previsiones para el control de polvos.

En caso de ser necesario el soporte donde se encuentren las balanzas y otros equipos sensibles deben ser capaces de contrarrestar las vibraciones y cualquier otro factor que afectan su buen funcionamiento.

Debe estar equipada con balanzas y material volumétrico calibrados de acuerdo con el rango de medida de los materiales a dispensar. Las mesas utilizadas para la colocación de los equipos de medición deben ser lisas, que faciliten los procesos de limpieza y sanitización.

3.17. Área en tránsito

Debe ser un área delimitada e identificada, adyacente al área de dispensado, en la que se colocarán las materias primas a pesar y las materias primas dispensadas a utilizar en la producción.

3.18. Área de producción

Se debe disponer de áreas que posean el tamaño, diseño y servicios (ventilación, agua, luz y otros que se requieran) para efectuar los procesos de producción que correspondan.

El diseño debe tener una disposición que permita que la producción se lleve a cabo en áreas conectadas con un orden lógico evitando al máximo los contraflujos, que corresponda con la secuencia de las operaciones y con los niveles de limpieza requeridas.

3.18.1. Las áreas de producción deben tener las siguientes condiciones:

- a. Tener paredes, pisos y techos lisos, con bordes sanitarios (techo-pared, pared-piso, pared-pared), sin grietas ni fisuras, no utilizar madera ni otro tipo de materiales que impidan la limpieza y sanitización y que eviten la liberación de partículas.
- b. Las tuberías y puntos de ventilación deben ser de materiales que permitan su fácil limpieza, estar correctamente ubicados e identificados.
- c. Toma de gases y fluidos identificados de acuerdo con la normativa del país
- d. Ventanas de vidrio fijo, lámparas y difusores, lisos y empotrados, que sean de fácil limpieza y evite la acumulación de polvo.
- e. Tener inyección y extracción de aire, con equipo para control de temperatura, humedad y presión de acuerdo con los requerimientos o especificaciones de cada área.
- f. Las áreas de producción no deben utilizarse como áreas de paso.
- g. Estar libre de materiales y equipo que no estén involucrados en el proceso.

3.18.2. Área de acondicionamiento para empaque primario.

Deben existir cuando corresponda, áreas de acondicionamiento para empaque primario que cumplan con las condiciones establecidas en el artículo 3.4 para este fin.

3.18.3. Área de lavado

Debe existir un área exclusiva separada físicamente destinada al lavado de equipos móviles, recipientes y utensilios, evitando al máximo los contraflujos durante el proceso de lavado y la contaminación cruzada.

Esta área debe mantenerse en buenas condiciones de orden, limpieza, contar con bordes sanitarios y servicios para el trabajo que allí se ejecuta. Todo el material y utensilios que se encuentran en esta área deben de estar debidamente identificados en cuanto a su estatus de limpieza

3.18.4. Área de equipos móviles, recipientes y utensilios limpios.

Debe existir áreas identificadas, limpias y ordenadas para colocar equipos móviles, recipientes y utensilios limpios que no se estén utilizando.

3.19. Áreas de acondicionamiento para empaque secundario.

Las áreas de empaque o acondicionamiento para empaque secundario deben tener un tamaño de acuerdo con su capacidad y línea de producción, con el fin de evitar confusiones y manteniendo el orden y limpieza.

El área debe tener las siguientes condiciones mínimos:

- a. Estar separada e identificada, con superficies que permitan su fácil limpieza.
- b. Toma de gases y fluidos identificados de acuerdo con la normativa de cada país (cuando aplique)

- c. Ventilación e iluminación que asegure condiciones confortables al personal y no afecte negativamente la calidad del producto.

3.20. Área de control de calidad.

El área de control de calidad debe estar identificada y separada físicamente de las áreas de producción. Las áreas donde se empleen métodos de análisis biológico, microbiológico o de radioisótopos, deben estar separadas entre sí.

Si el fabricante no cuenta con un área de control de calidad propio, deberá contratar los servicios externos de un laboratorio de ensayo debidamente certificado por las autoridades regulatorias de cada país (cuando corresponda) y definir mediante contrato, las condiciones bajo las que se prestará el servicio, de tal manera que el fabricante pueda asegurar que los productos cumplen con las especificaciones técnicas establecidas.

El área de control de calidad del fabricante debe:

- a. Diseñarse de acuerdo con las operaciones que se realicen, contando con las siguientes áreas: fisicoquímica, instrumental, microbiología, lavado de cristalería y utensilios cuando apliquen.
- b. Estar separada e identificada, con paredes y pisos lisos que faciliten su limpieza, sin grietas ni fisuras.
- c. Disponer de suficiente espacio para evitar confusiones y contaminación cruzada.
- d. Disponer de áreas de almacenamiento en condiciones para las muestras y contramuestras de producto terminado y materias primas, reactivos, patrones de referencia, archivos, bibliografía y documentación.
- e. Contar con los requerimientos de seguridad ocupacional (tales como: duchas, campana extractoras, lava ojos y cualquier otro que se requiera o exija la legislación de cada país).
- f. Para los laboratorios microbiológicos y de radioisótopos, se necesitan unidades de tratamiento de aire por separado y otras previsiones. tales como las enlistadas en el punto 3.20.2.

3.20.1. Área para instrumentos sensibles.

El área de instrumental debe estar separada y diseñada para proteger el equipo e instrumentos sensibles del efecto de las vibraciones, interferencias eléctricas, humedad, temperatura, polvo, entre otros.

3.20.2. Área de microbiología.

En caso de existir, el área de microbiología debe estar separada de las otras áreas, los acabados deben ser de fácil limpieza y contar con paredes, techos y pisos lisos, con bordes sanitarios. El equipamiento (mesas de trabajo, ventanas, lámparas y otros) debe contar con superficies que sean igualmente lisas y de fácil limpieza. El sistema de aire debe ser independiente, o flujo laminar o cabina de seguridad biológica según corresponda.

En el caso de realizarse controles de esterilidad, debe contar con:

- Área para sembrado de estériles, de igual calidad en donde son producidos, (vestuario de ingreso, esclusa para entrada de materiales, diferencial de presión)
- Área para sembrado de no estériles.

Dichas áreas deben ser independientes y compartimentadas.

3.21. Áreas auxiliares.

3.21.1. Vestidores y servicios sanitarios

Los vestidores y servicios sanitarios deben tener las siguientes condiciones:

- a. Identificados correctamente.
- b. Un número de servicios sanitarios para hombres y para mujeres de acuerdo con el número de trabajadores y según lo establecido en la legislación de cada país.
- c. Mantenerse limpios y ordenados.
- d. Deben existir procedimientos y registros para la limpieza y sanitización.
- e. Los servicios sanitarios deben ser accesibles a las áreas de trabajo y no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento. El diseño debe obligar al personal a realizar el cambio de ropa previo al ingreso o salida a los servicios sanitarios. El fabricante debe realizar una valoración y establecer procedimientos de cómo efectuar la salida y el ingreso del personal nuevamente a estas áreas.
- f. Deben contar con lavamanos y duchas provistas de agua fría y caliente donde se requiera.
- g. Disponer de espejos, toallas de papel o secador eléctrico de manos, jaboneras con jabón líquido desinfectante (adicionalmente, alcohol en gel) y papel higiénico.
- h. Los vestidores deben estar separados de los servicios sanitarios.
- i. Casilleros, zapateras y las bancas en suficiente cantidad, con superficies que permitan la fácil limpieza y eviten la acumulación de polvo. No utilizar madera ni otro material poroso.
- j. Rótulos o letreros que enfatizan la higiene personal.
- k. Se prohíbe mantener, guardar, preparar y consumir alimentos en esta área.
- l. Espejos para confirmar que la vestimenta está correctamente puesta.
- m. Deben poseer contenedores de residuos, de accionar de pedal o automático
- n. Deben contar con lavamanos de accionar de pedal o automático cuando corresponda. Debe contar con acceso a agua caliente si corresponde.

3.21.2. Área de lavandería

Debe contar con áreas separadas y exclusivas para el lavado y preparación de los uniformes utilizados por el personal. Se deben establecer procedimientos escritos para llevar a cabo esta labor.

Este servicio puede ser contratado de manera externa, de ser así, deben establecerse las condiciones de lavado y preparación de los uniformes a fin de garantizar que no haya contaminación cruzada de ningún tipo ni afectación hacia el personal externo o el medio ambiente.

3.21.3. Área de comedor

Debe contar con un área para el comedor. Debe estar separada de las demás áreas acondicionada e identificada y en buenas condiciones de orden y limpieza para prevenir la proliferación de plagas.

3.21.4. Área de mantenimiento y equipo sin uso

Deben existir áreas separadas a las áreas de producción destinadas al mantenimiento de equipo y almacenamiento de herramientas y repuestos; otra destinada para almacenar el equipo obsoleto o en mal estado, que no interviene en los procesos.

3.21.5. Área de investigación y desarrollo

En caso de contar con un área destinada para la investigación y desarrollo de sus productos, debe tener paredes lisas que faciliten su limpieza y el equipo necesario para las operaciones que se realizan.

3.21.6. Bioterio

Las instalaciones de Bioterio deben estar separadas de las demás áreas y deben estar provistas de sistemas de aire independiente. Otros requisitos se describen en **Anexo 3: Elaboración de Productos Biológicos – En etapa de Redacción**.

Las instalaciones de Bioterio deben poseer los siguientes sectores

- 1) Criadero y manutención, si corresponde:
 - a) Sector de cuarentena.
 - b) Sector de reproducción o maternidad.
 - c) Sector de crecimiento de los animales.
- 2) Higiene, dividido en:
 - a) Sector de limpieza incluyendo lavado, depósito de soluciones de limpieza, etc.
 - b) Depósito de residuos.
 - c) Sector de higiene personal, incluyendo vestuarios, lavatorios y sanitarios.
- 3) Administrativo, que comprende:
 - a) Sector de entrega de animales.
 - b) Oficina.
 - c) Depósito para almacenamiento de material. y medicamentos propios de los animales que se encuentren en el Bioterio
 - d) Depósito de alimento de animales, separado por especies
- 4) Laboratorios destinados a los ensayos biológicos.
 - a) Cuarentena.

- b) Inoculación.
- c) Manutención.
- d) Sacrificio / Eutanasia. Se debe de contar con un protocolo para el sacrificio y disposición final de los animales de prueba como de los que mueran previos a su utilización.

Los diseños de construcción deben tener en consideración que:

- a. Las paredes, pisos y techos deben ser lisos, impermeables y estar revestidos con materiales lavables. Debe tener zócalos sanitarios (bordes redondeados curvas sanitarias)) entre las paredes, el techo y el piso.
- b. Las ventanas que conecten con el exterior deben tener mosquiteros y sistemas para controlar la luz solar.
- c. Las puertas deben tener visores de vidrio y sistema que las devuelvan a la posición original.

En las instalaciones debe disponerse de dispositivos para control de temperatura, humedad y ventilación debidamente calibrados. Además, debe existir registro de su control.

El nivel de ruido y vibraciones dentro de las instalaciones debe ser adecuado al bienestar de los animales allí alojados.

Los dispositivos de iluminación deben proveer intensidades controladas de luz.

Los animales de laboratorio deben ser adquiridos, mantenidos, reproducidos y sacrificados bajo condiciones de bienestar animal. Deben ser mantenidos en lugares adecuados y en las mismas condiciones hasta que sean sacrificados.

4. Equipos

4.1. Generalidades

Los equipos deben diseñarse, construirse y ubicarse de forma tal que facilite las operaciones relacionadas con su limpieza, mantenimiento y uso, a fin de evitar contaminación cruzada y todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos. Se debe evitar el contacto entre el producto y las sustancias requeridas para el buen funcionamiento del equipo.

Las superficies de los equipos que tienen contacto directo con las materias primas o productos en proceso deben ser de acero inoxidable de acuerdo con su uso, o si se requiere de otros materiales, éstos no deben ser porosos, reactivos, aditivos o absorbentes para asegurar que no se alterará la calidad y seguridad de los productos.

Los equipos que requieran una base para su soporte, ésta debe de ser de acero inoxidable u otro material que no contamine y que sea de fácil limpieza.

Deben estar identificados con un código de identificación único y rotulados con el estado actual del equipo (estado de limpieza, apto o no apto para su uso, etc).

Todo equipo empleado en la producción, control de calidad, empaque y almacenaje, debe contar con un procedimiento en el cual se especifiquen, en forma clara, las instrucciones y precauciones para su operación.

4.2. Limpieza y mantenimiento de los equipos en condiciones de uso regulares.

4.2.1. Generalidades

Las operaciones de reparación y mantenimiento no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

La limpieza y mantenimiento de los equipos, incluyendo utensilios y accesorios, debe realizarse de acuerdo con el programa establecido y siguiendo los procedimientos escritos y validados, conservando el registro de los mismos.

Los equipos de limpieza, lavado y secado deben ser elegidos y utilizados de tal forma que no sean una fuente de contaminación.

Se permitirá el lavado, sanitizado y esterilizado, cuando aplique, en el área de producción, cuando se utilizan equipos diseñados para realizar estas tareas automáticamente, es decir cuando se utilizan los sistemas de limpieza, sanitización o esterilización en el lugar (CIP o SIP por sus siglas en inglés), o en el caso de que los equipos sean muy pesados para poder ser movilizables.

Los equipos no dedicados se deben limpiar según procedimientos de limpieza validados entre la elaboración de diferentes productos farmacéuticos para prevenir la contaminación cruzada.

En caso de modificaciones del procedimiento de limpieza, que se hayan catalogado como relevantes, mediante herramientas como análisis de riesgo o control de cambios, se deberá validar nuevamente el mismo a fin de asegurar que los cambios no influyeron de forma negativa sobre la calidad del producto.

Los equipos fuera de uso se deben retirar de las áreas productivas y de control de calidad. Si esto no es posible, deben ser claramente identificados como fuera de uso.

4.2.2. Identificación del equipo limpio y/o esterilizado

La limpieza y esterilización debe registrarse con una etiqueta o sistema equivalente que indique lo siguiente:

- a. Identificación del equipo.
- b. Fecha cuando fue realizada la limpieza y esterilización, y su fecha de vencimiento (cuando aplique).

- c. Nombre y código o número de lote del último producto fabricado.
- d. Nombre y código o número de lote del producto a fabricar (cuando aplique).
- e. Nombre o firma del operario que realizó la limpieza y esterilización (cuando aplique) y de quien la verificó.
- f. El resultado del proceso, como “aprobado” o “rechazado” o leyenda similar, a fin de que sea visible si el equipo está apto o no para utilizarse

4.2.3. Mantenimiento preventivo y correctivo del equipo

El mantenimiento preventivo de los equipos debe realizarse de forma periódica de acuerdo con un programa y procedimiento escrito. Debe mantenerse registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo.

Cuando se repare el equipo debe realizarse en ausencia del proceso de producción. El área debe estar debidamente identificada para evitar la contaminación de los productos. Cuando esto no sea posible, se deben extremar las medidas para evitar la contaminación del producto.

4.3. Calibración y calificación

4.3.1. Generalidades

Se debe realizar la calificación de equipos y calibración de instrumentos de medición y dispositivos de registro o cualquier otro, de modo de garantizar su correcto funcionamiento. Las actividades de calificación y/o calibración deben ser realizadas a intervalos convenientes y establecidos de acuerdo con un programa escrito que contenga como mínimo: frecuencias, límites de exactitud, precisión y previsiones para acciones preventivas y correctivas. Los equipos e instrumentos que no cumplan con las especificaciones establecidas no deben usarse y deben estar identificados como “fuera de uso”. Deben mantenerse registros escritos de esas inspecciones, verificaciones, calibraciones o calificaciones.

El equipo o instrumento de medición deben tener una identificación del estado de calificación o calibración que incluya fecha de la próxima calificación y/o calibración

En el caso de equipos nuevos, estos deben de ser calificados por la unidad de control y aseguramiento de la calidad.

Si los equipos ya en uso reciben un mantenimiento que pueda afectar la funcionalidad del equipo, este se debe gestionar a través del control de cambios.

4.3.2. Patrones de referencia

Las calibraciones / calificaciones para cada equipo y dispositivos de medición deben realizarse usando patrones de referencia certificados que cuenten con la trazabilidad respectiva.

4.3.3. Programas de calificación/ calibración y control

Se debe contar con un programa de calificación, calibración periódica y verificación de los equipos. En el caso de los instrumentos de medición utilizados en la producción, se debe establecer un sistema de control y verificación previa a su uso.

o previo a su uso, con patrones de referencia debidamente calibrados y trazables, que abarquen todo el rango de medición en el que se utilice el instrumento. Los resultados deben estar registrados.

4.4. Sistema de agua.

Ver Anexo 1: Agua para productos Farmacéuticos –(En Circulación con documento principal)

4.5. Sistemas de aire.

4.5.1. Generalidades

Se debe mantener un sistema de tratamiento de aire que evite el riesgo de la contaminación física, química y biológica de los productos, las personas y el ambiente. Además, las condiciones de temperatura y humedad del aire deben ajustarse a los requerimientos de los productos a elaborar y favorecer la comodidad de las personas. La ubicación del sistema debe facilitar la limpieza y mantenimiento.

Los sistemas de aire deben evitar el riesgo de la contaminación cruzada entre los diferentes productos y procesos, para lo cual se debe incluir filtros, prefiltros y todo equipo necesario para garantizar el grado de aire en un área de producción.

El sistema de aire debe contar con procedimientos escritos que abarquen las instrucciones y precauciones para su manejo.

Debe existir un programa de mantenimiento preventivo documentado, que abarque los controles periódicos del sistema de aire que suministra a las diferentes áreas de producción.

Debe establecerse, mediante procedimiento escrito, la periodicidad para el cambio de filtros y prefiltros, con el fin de mantener su eficacia. Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

Debe mantenerse registros escritos del mantenimiento preventivo y correctivo de los equipos del sistema de aire.

Deben existir procedimientos y registro para la destrucción de los residuos y filtros que se utilizaron en el sistema de inyección-extracción de aire, cumpliendo con la reglamentación ambiental vigente en cada país.

Debe existir un procedimiento para realizar la **prueba de integridad de los filtros**, en el cual se establezcan los criterios y periodicidad con que se realiza.

4.5.2. Controles microbiológicos

Deben realizarse controles microbiológicos de acuerdo con el programa y procedimientos establecidos, para garantizar la calidad de aire de las áreas de producción y se deben mantener los registros respectivos.

4.5.3. Tuberías y cañerías

Las tuberías fijas deben estar claramente identificadas en cuanto a su contenido y, donde sea posible, la dirección del flujo.

Todos los servicios de cañerías y dispositivos deben estar adecuadamente marcados y prestar especial atención para la provisión de conexiones y/o adaptadores no intercambiables para gases o líquidos peligrosos.

5. Materiales y productos.

5.1. Generalidades

Cada partida de materiales que ingrese a la empresa debe ser identificada con su correspondiente número de control, de acuerdo con la codificación establecida.

Debe haber procedimientos apropiados o medidas para asegurar la identidad de los contenidos de cada contenedor de materiales. Aquellos contenedores de los que se haya retirado muestras deben ser identificados.

Si una entrega de material está compuesta por diferentes lotes, cada lote debe considerarse por separado para efectos de muestreo, análisis y aprobación. Debe realizarse muestreo de todos los lotes de materiales recibidos.

Deben existir procedimientos escritos que describan en forma detallada la recepción, identificación, almacenamiento, manejo, muestreo, análisis y aprobación o rechazo de materiales y productos conforme a la especificación de cada uno de ellos.

Los materiales y productos deben manejarse y almacenarse de tal manera que se evite cualquier contaminación o situación que pongan en riesgo la calidad de los productos.

Los recipientes o contenedores de materiales deben mantenerse cerrados y ubicarse en tarimas o estantes, rotularse y separarse de las paredes, dejando el espacio suficiente para asegurar una adecuada ventilación y realizar su limpieza e inspección.

En cada entrega de material se comprobará la integridad de los recipientes y sus cierres, así como la correspondencia entre la nota de entrega y las etiquetas del proveedor

Los materiales deben proceder solamente de proveedores aprobados. Las especificaciones establecidas por el laboratorio fabricante para los materiales se deben acordar con los proveedores.

Cada lote de los materiales y productos debe permanecer en cuarentena mientras no sea muestreado, examinado y analizado por Control de Calidad, quien debe emitir su aprobación o rechazo.

Cada materia prima debe ser muestreada, examinada y analizada de acuerdo a procedimientos escritos. Si cumple con las especificaciones será aprobada y autorizada para su uso. De no ser así, la materia prima será rechazada.

Sólo podrán utilizarse las materias primas aprobadas por control de calidad y que no hayan expirado.

5.2. De la identificación de materiales de empaque o acondicionamiento

Cada recipiente o contenedor que conforma un lote del material estará debidamente identificado con una o varias etiquetas fácilmente visibles, por lo menos una en el cuerpo del envase.

La identificación debe incluir como mínimo:

- a. Nombre y código del material.
- b. Número de ingreso asignado por el establecimiento receptor para cada lote en cada entrega recibida. (número de lote interno).
- c. Situación del material (cuarentena, aprobado, rechazado)
- d. Fecha de expiración. (si corresponde).

Es aceptable el acceso a la información a través de medios electrónicos. Ejemplo: Códigos QR, Códigos de barra, etc.

La información que se maneje a través de medios electrónicos debe estar siempre disponible para la Autoridad Sanitaria.

5.3. Materias primas

5.3.1. Integridad e identificación de los recipientes

Cada lote de materia prima debe ser inspeccionado visualmente, para verificar su estado físico, al momento de recibirla.

El sistema de cierre debe garantizar la integridad y su inviolabilidad.

Cada recipiente o contenedor que conforma un lote de materia prima estará debidamente identificado con una o varias etiquetas fácilmente visibles que incluya como mínimo:

- a. Nombre de la materia prima.
- b. Código interno

- c. Número de Lote interno
- d. Nombre del fabricante.
- e. Nombre del proveedor.
- f. Cantidad del material ingresado.
- g. Número de lote del fabricante.
- h. Fecha de expiración.
- i. Condiciones de almacenamiento.
- j. Advertencias y precauciones.
- k. Fecha de análisis
- l. Fecha de re- análisis, siempre y cuando no haya expirado.
- m. Estado o situación (cuarentena, muestreado, aprobado o rechazado).

- n. Observaciones.

Las Materias Primas e ingredientes activos deben de ser acompañadas con su hoja de datos de seguridad.

En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente computarizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma impresa, siendo obligatorio que los ítems a, c, g, h y m figuren siempre en forma impresa.

5.3.2. Muestreo de materias primas

Se debe realizar un muestreo de cada contenedor de materias primas que compone el lote.

Puede realizarse un muestreo de una porción de los contenedores cuando se realice una toma de muestras representativa de cada lote y partida, con base a criterios estadísticos de variabilidad del insumo, niveles de confianza, historial de calidad del proveedor. Este método debe estar incluido en un procedimiento validado o análisis de riesgo que garantice con un nivel de riesgo aceptable que ninguno de los contenedores individuales haya sido incorrectamente etiquetado. Esta validación debe incluir como mínimo los siguientes aspectos:

- a. El cumplimiento de los elaboradores de materiales respecto a los requerimientos de BPM.
- b. El sistema de gestión de calidad de los proveedores de los materiales.
- c. Las condiciones de producción bajo las cuales son elaborados y controlados los materiales.
- d. La naturaleza de los materiales de partida y los productos para los cuales son destinados.

5.3.3. Materias Primas. Casos especiales

Cuando la materia prima ha estado expuesta al aire, temperatura extrema, humedad o cualquier otra condición que pudiera afectarla negativamente, debe separarse e identificarse de inmediato según los procedimientos de manejo de materias primas. Control de calidad debe proceder a la aprobación o rechazo, de acuerdo con los resultados obtenidos de análisis.

5.3.4. Trasvasado de la materia prima

Si una materia prima es removida del envase original y trasvasado a otro envase para su almacenamiento, el nuevo recipiente debe cumplir como mínimo con las mismas especificaciones de calidad del recipiente original, además de los requisitos de identificación establecidos en este documento. Deberán de tener el mismo sistema de cerrado que el recipiente original.

El envase utilizado deberá ser de primer uso o que haya contenido la misma materia prima, siempre que, este haya sido limpiado y sanitizado previamente y no constituya en una fuente posible de contaminación del producto.

Estas actividades deben ser realizadas en un área apropiada para dispensado o pesada de materias primas (3.3 de este documento).

Cada recipiente conteniendo materia prima trasvasada debe identificarse con una etiqueta con la siguiente información como mínimo:

- a. Nombre de la materia prima.
- b. Código o número de lote o número de ingreso.
- c. Nombre del producto a fabricar.
- d. Código de lote del producto a fabricar.
- e. Contenido neto (SI sistema internacional de unidades de medida).
- f. Fecha de fraccionado.
- g. Nombre y firma de la persona que dispensó.
- h. Nombre y firma de la persona que revisó.
- i. Condiciones de almacenamiento especiales. (cuando corresponda).

En caso de que los sistemas de almacenamiento hayan sido totalmente automatizados, no es necesario que toda la información mencionada figure en la etiqueta en forma impresa, siendo obligatorio incluir los ítems a, b, c, e, i impresos en la etiqueta.

5.3.5. Fraccionamiento (Pesada)

Si se produce la subdivisión de un material para su utilización posterior en actividades de producción el nuevo contenedor que recibe el material, debe ser adecuado y debe ser identificado de manera que se tenga la siguiente información disponible.

- Nombre del material o código del artículo
- Numero de control o recepción.
- Peso o medida del material en el nuevo contenedor.
- Fecha de re-análisis si corresponde.
- Número de orden de producción

Las materias primas deben ser fraccionadas por personal designado a tal fin, de acuerdo a un procedimiento escrito que garantice que se pesen o midan de forma precisa y exacta. Los recipientes que se utilicen para fraccionar las materias primas, no deben ser reactivos con la materia prima que se va a depositar en ellos. Una vez vacíos los recipientes de fraccionado, deberán ser lavados asegurando que no queden residuos. Dichos recipientes deberán ser siempre utilizados para la misma materia prima.

La operación de pesada o medida de materia prima debe ser verificada por personal designado con las competencias requeridas para la tarea. Esta operación debe seguir procedimientos escritos y esta verificación debe ser registrada.

Las materias primas para ser utilizadas en cada lote de producción deben mantenerse agrupadas e identificadas de forma visible, para evitar riesgos de confusión y contaminación.

5.4. Materiales de acondicionamiento.

Todos los materiales de acondicionamiento deben ser examinados respecto a su cantidad, identidad, y conformidad con las respectivas instrucciones de la orden de envasado, antes de ser enviados al área.

Los envases y cierres primarios deben ser diseñados con un material que no sea reactivo, aditivo o absorbente y así evitar alteraciones en la seguridad, identidad, potencia o pureza del producto en todo momento. Los requerimientos de los envases y cierres primarios deben estar sustentados en los estudios de formulación, pruebas de estabilidad y aprobación de proveedores

Los envases, cierres y medidas dosificadoras, deben estar limpios y manipularse de acuerdo al procedimiento escrito.

Los materiales impresos se conservarán bajo llave y acceso restringido de forma que evite el ingreso de personas no autorizadas al mismo. Las etiquetas y material impreso deben manipularse de tal forma que se evite cualquier confusión.

En el caso de que hayan sobrado materiales previstos para un proceso de fabricación, debe existir un procedimiento documentado para incorporar nuevamente al inventario el material no utilizado.

La destrucción de materiales impresos debe realizarse bajo la supervisión, tutela y control del responsable técnico y dejarse debidamente documentado.

5.5. Productos intermedios y graneles.

Todos los productos intermedios y a granel, deben manipularse, identificarse, identificar su estatus y almacenarse de forma de evitar cualquier situación que ponga en riesgo la calidad de los productos.

5.6. Productos terminados.

Deben mantenerse en cuarentena, en las condiciones establecidas por el propietario del registro, hasta su aprobación final.

Los productos terminados pueden ser comercializados solamente después de su aprobación.

5.7. Materiales y productos rechazados u obsoletos.

Deben existir procedimientos escritos para la manipulación de materiales, productos intermedios a granel y productos terminados que han sido rechazados. Estos deben almacenarse según lo descrito en el punto 3.12.. Deben identificarse, segregarse e inventariarse a fin de evitar la utilización equívoca de los mismos.

Los materiales rechazados serán devueltos a los proveedores o destruidos de acuerdo al procedimiento establecido. Los productos intermedios, granel o terminados que hayan sido rechazados serán destinados a destrucción o reproceso, dependiendo del análisis de riesgo realizado. Todo material obsoleto o desactualizado debe ser identificado, manipulado y destruido según el procedimiento, dejando los respectivos registros.

En todos los casos, para su destrucción deberá cumplirse con la normativa ambiental existente en cada país.

5.8. Productos devueltos

Deben existir procedimientos escritos para la manipulación de productos devueltos. Estos deben almacenarse según lo descrito en el punto 3.12.. Deben identificarse, segregarse e inventariarse a fin de evitar la utilización equívoca de los mismos.

Los productos devueltos del mercado que hayan salido del control del fabricante deben destruirse salvo que su calidad sea satisfactoria sin ninguna duda.

Estos productos pueden considerarse para la venta de nuevo, re-etiquetarse o recuperarse en un lote posterior, sólo después de haber sido evaluados de forma crítica por el departamento de control de calidad, conforme a un procedimiento escrito o como parte del sistema de gestión de desvíos o no conformidades, según se indique en el sistema de gestión utilizado.

En esta evaluación debe tenerse en cuenta la naturaleza del producto, cualquier condición especial de almacenamiento que requiera, su estado y antecedentes y el tiempo transcurrido desde su distribución.

En el caso de que surgiera alguna duda sobre la calidad del producto, éste no debe considerarse adecuado para su redistribución o reutilización. Cualquier medida adoptada debe registrarse adecuadamente.

El punto 5.8. no se aplica en ningún caso para productos vencidos.

6. Documentación.

6.1. Generalidades

La documentación es parte esencial del Sistema de Garantía de Calidad, debe considerarse en todos los aspectos de las Buenas Prácticas de Manufactura. La documentación escrita claramente evita errores propios de la comunicación oral y permite seguir la historia de los lotes.

Asegura la estandarización de conceptos y procesos, sirve como elemento de capacitación al personal y promueve la mejora continua.

Todos los documentos deben de ser diseñados, revisados, y distribuidos cuidadosamente de acuerdo al procedimiento.

Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe modificarse ni distribuirse sin autorización

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

Se debe establecer un listado maestro de documentos fácilmente disponible, que identifique el estado de los mismos y su distribución.

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, por un tiempo previamente definido y acorde a la legislación vigente de cada país en caso de corresponder

El mecanismo de cómo debe realizarse este manejo debe ser documentado en un procedimiento.

Para la documentación digital, el establecimiento debe asegurar la disponibilidad de los mismos en todo momento, así como realizar los respaldos y controles requeridos para asegurar la inviolabilidad de la información.

Los documentos deben:

- a. Redactarse en forma clara, ordenada y libre de expresiones ambiguas permitiendo su fácil comprensión.
- b. Ser fácilmente verificables.
- c. Revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.
- d. Ser reproducidos en forma clara, legible e indeleble.
- e. Ser trazables.

6.2. Registro de datos en documentos.

6.2.1. Generalidades

En caso de que los datos se ingresen de manera manual, los mismos deben ser escritos con letra clara, legible, con tinta indeleble.

En caso de que los datos se ingresen por medios electrónicos o por medio de otro sistema deben crearse controles especiales. Si la documentación es realizada por el método de procesamiento electrónico de datos, solo las personas autorizadas deben acceder o modificar los datos y debe existir un registro de los cambios y las eliminaciones; el acceso debe de estar restringido por contraseñas u otros medios y la entrada de los datos críticos debe ser verificada, incluyendo la protección de las planillas de datos y todo aquello relativo a la confiabilidad, integridad y seguridad de los mismos.

Los registros deben ser completados, a tiempo real, durante la ejecución de las funciones respectivas, debiendo quedar escritos y firmados de conformidad con el registro de firmas, inmediatamente después de su realización. Cualquier desviación de los procedimientos que pueda afectar la calidad del producto por un evento atípico, debe quedar registrada y justificada.

Ningún espacio del registro debe quedar en blanco. Se debe cerrar el llenado del registro mediante la indicación de última línea "UL" o trazar "-----"

Cualquier corrección realizada en un dato escrito de un documento debe firmarse y fecharse; la corrección no debe impedir la lectura del dato inicial. Cuando sea necesario, habrá que indicar la causa de la corrección.

Bajo ninguna circunstancia se debe permitir el uso de algún tipo de corrector. Se debe procurar que los datos escritos a mano sean utilizando tinta de un color diferente al de la impresión, de preferencia de color azul si la impresión es de color negro. Cuando no se usen los espacios de un documento, se debe utilizar una línea para identificar que ha finalizado el ingreso de información o datos.

En el caso de alguna corrección a lo escrito en el documento, se deberá de cruzar lo escrito e inmediatamente poner las siglas del ejecutor de la corrección y la fecha de corrección

6.2.2. De la trazabilidad de los registros

Debe mantenerse registro de todas las acciones efectuadas o completadas de tal forma que haya trazabilidad de las actividades significativas relativas a la producción y control de los productos veterinarios. Todos los registros incluyendo lo referente a los procedimientos de producción, control y liberación de todos los lotes, deben mantenerse por un año, como mínimo, después de la fecha de expiración del producto terminado.

6.2.3. De la conservación de los registros.

Debe definirse claramente qué registro está asociado con cada actividad de producción y en qué lugar se archiva. Debe disponerse de controles seguros para garantizar la integridad del registro a través del periodo de conservación y que éstos estén validados si procede.

Para la documentación de un lote aplican requerimientos específicos dado que tiene que conservarse hasta, al menos, un año después de la fecha de caducidad del lote al que está asociada. Otros requerimientos de conservación de documentación pueden describirse en la legislación relativa a tipos específicos de productos y precisar que se apliquen periodos de conservación más largos para ciertos documentos.

Para otro tipo de documentos, el periodo de conservación dependerá de la actividad que la documentación sustente.

La documentación crítica, incluyendo los datos primarios (por ejemplo los relativos a validación o estabilidad), que respaldan la información de la autorización de comercialización deben conservarse mientras la autorización sigue vigente. Puede considerarse aceptable retirar cierta documentación (por ejemplo, datos primarios para respaldar un informe de validación o de estabilidad) cuando los datos se hayan reemplazado por un nuevo set completo de datos. Se debe documentar una justificación para esto y tenerse en cuenta los requerimientos de conservación de la documentación de lote; por ejemplo, en el caso de datos de procesos de validación o estabilidad, 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.

6.3. Documentos exigidos.

6.3.1. Especificaciones

Debe disponerse de especificaciones autorizadas y fechadas para la materia prima, envase y material de empaque, productos intermedios o granel y producto terminado, incluyendo rotulado.

Las especificaciones de la materia prima, envase, material de empaque, productos intermedios o granel y producto terminado, debe incluir:

- a. Nombre del material o producto, (Denominación Común Internacional, cuando corresponda),
- b. Código de referencia interna,
- c. Referencia, si la hubiere, de los libros oficiales,
- d. Fórmula química (cuando aplique).
- e. Requisitos cuali y cuantitativos con límites de aceptación (cuando aplique),
- f. Las técnicas analíticas o procedimientos validados.
- g. Procedimiento de muestreo.
- h. Muestra del material impreso (cuando aplique).
- i. Cantidad requerida para la muestra de retención y/o contramuestra (Cuando aplique).

- j. Condiciones de almacenamiento y precauciones,
- k. Proveedores aprobados y marcas comerciales (cuando aplique)
- l. Descripción de la forma farmacéutica y detalles de empaque (cuando aplique).
- m. Vida útil en anaquel o estante y/o fecha de vencimiento (cuando aplique).

Puede aceptarse que estos contenidos estén en distintos documentos, siempre que se encuentre completa y trazable para cada material

6.3.2. Fórmula maestra y orden de producción (incluyendo orden de empaque).

Se debe contar con una formula maestra para cada producto y tamaño del lote a fabricar.

Las Fórmulas Maestras de todos los productos fabricados, deben coincidir con las fórmulas presentadas en la documentación para obtención del certificado de registro.

La orden de producción, previamente autorizada, correspondiente a un lote debe ser una copia exacta del registro de la fórmula maestra (que al asignarle un código de lote se convierte en orden de producción).

La Fórmula Maestra debe incluir

- a. El nombre y código del producto correspondiente a su especificación,
- b. Una descripción de la forma farmacéutica, concentración del/los principio/s activo/s y tamaño del lote.
- c. Fórmula cuali-cuantitativa expresada en unidades del sistema internacional, que incluya todas las materias primas a emplearse, (debe hacer mención de cualquier sustancia que pueda desaparecer durante el proceso), usando el nombre y código que es exclusivo para cada material.
- d. Una lista de material de empaque primario y secundario a emplearse, indicando la cantidad de cada uno, usando el nombre y código que es exclusivo para cada material.
- e. Una indicación del rendimiento esperado con los límites de aceptación y de los rendimientos intermedios pertinentes, en los casos que corresponda.
- f. Indicación del área y de los principales equipos a ser empleados.
- g. Procedimiento a utilizarse en la preparación y operaciones de equipamiento crítico (Limpieza, calibración, etc).
- h. Instrucciones detalladas de los pasos a seguir en el proceso de producción.
- i. Instrucciones referentes a los controles durante el proceso, con sus especificaciones.
- j. Cuando fuere necesario, instrucciones para el almacenamiento de los productos, incluyendo el contenedor, el etiquetado y cualesquiera otras condiciones de almacenamiento.
- k. Precauciones especiales que deben tomarse en cuenta.
- l. Nombre, firma y fecha de las personas responsables de aprobar la fórmula maestra.

Además de lo indicado en la formula maestra, el registro de producción debe contener lo siguiente:

- a. Código y nombre del producto
- b. Fecha de inicio y finalización de la producción.
- c. Fecha de expiración del producto.
- d. Firma de las personas que autorizan la orden de producción.
- e. Número de lote de la/s materia/s prima/s.
- f. Firma de la persona que despacha, recibe y verifica los insumos.
- g. Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos.
- h. Resultados de los análisis del producto en proceso.
- i. Hojas para el registro de controles durante el proceso y espacio para anotar observaciones y para la Firma.
- j. Declaración del rendimiento teórico previsto con los límites de aceptación, y de rendimientos intermedios significativos, en su caso.
- k. Indicaciones de las precauciones necesarias para el almacenamiento del producto a granel o intermedio si fuera necesario.
- l. Instrucciones para la toma de muestras en las etapas que sean necesaria.

Toda documentación que se genere a lo largo del proceso de elaboración, como etiquetas de pesada, registros de limpieza de equipos o de áreas, resultado de controles en proceso y otros, deben ser anexadas a la orden de producción a medida que avanza el proceso de elaboración.

Además de lo indicado en la formula maestra, **la orden de envasado y empaque debe incluir lo siguiente:**

- a. Código o número de lote.
- b. Cantidad del producto a envasar o empaçar.
- c. Fecha de inicio y finalización de las operaciones de acondicionamiento.
- d. Fecha de expiración del producto.
- e. Firma de las personas que autorizan la orden de envase y empaque.
- f. Número de lote de cada material de envase y empaque utilizado.
- g. Firma de la persona que despacha, recibe y verifica los insumos.
- h. Firma de las personas que intervienen y supervisan los procesos.
- i. Hojas para el registro de controles durante el proceso y espacio para anotar observaciones.
- j. Muestras del material de acondicionamiento impreso que se haya utilizado, incluyendo muestras con el número de lote, fecha de expiración y cualquier impresión suplementaria.
- k. Cantidades de los materiales impresos de acondicionamiento que han sido devueltos al almacén o destruidos y las cantidades de producto obtenido, con el fin de obtener el balance adecuado.
- l. Número de registro del producto emitido por la autoridad competente. .
- m. Conciliación de materiales de empaque entre los entregados, los utilizados, inhabilitados y los destruidos

6.3.3. Del registro y revisión de los lotes. (Bach Record)

Cada lote de producto debe generar registros de producción y control, para garantizar el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados.

La Unidad de Calidad debe revisar y aprobar todos los registros de producción y control de cada lote terminado, para verificar el cumplimiento de los procedimientos escritos y aprobados.

Cualquier desviación debe ser ampliamente investigada, analizada, documentada y corregida. Esta investigación debe extenderse a otros lotes afectados y a otros productos que puedan estar asociados con la discrepancia encontrada

6.3.4. Procedimientos

Deben disponerse de manuales, procedimientos, instrucciones o lineamientos, formularios o cualquier otra serie documental de forma escrita, así como los registros correspondientes de las actividades realizadas sobre:

- a. Elaboración y control documental.
- b. Auditorías internas
- c. Servicio al cliente (manejo de quejas)
- d. Desarrollo del personal (incluye capacitación inicial y permanente)
- e. Mantenimiento, limpieza y sanitización de edificios e instalaciones.
- f. Uso, mantenimiento, limpieza y sanitización de equipos y utensilios.
- g. Sanitización y mantenimiento de tuberías y de las tomas de fluidos.
- h. Calificación y Calibración / verificación de equipos.
- i. Asignación de número de lote
- j. Control de las condiciones ambientales,
- k. Prevención y exterminio de plagas.
- l. Recolección, clasificación y manejo de residuos.
- m. Muestreo.
- n. Validaciones.
- o. Liberación de lote (que incluya como se forma y aprueba el registro de lote.
- p. Procedimiento de retiro del producto del mercado (recall).
- q. Procedimiento de manejo de producto no conforme.
- r. Control de cambios de los procesos
- s. Uso de uniformes del personal dependiendo el área en donde laboren
- t. Cualquier otro que sea necesario.
- u. Plan de capacitación, entrenamiento y calificación del personal para mostrar su competencia

7. Producción

7.1. Generalidades

En las operaciones de producción se debe cumplir procedimientos claramente definidos, en concordancia con la documentación de registro para obtener productos que reúnan las condiciones de calidad exigidas.

Debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, ésta debe ser específicamente aprobada por la persona asignada con participación de la unidad de Calidad y el responsable de la etapa del proceso.

Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales formaran parte de los registros de los lotes.

Durante todo el proceso, todos los materiales, producto a granel, equipos y áreas utilizadas o líneas independientes, en caso que corresponda, deberán identificarse como mínimo con: nombre del producto que se esté elaborando, serie, partida o número de lote y fase del proceso.

7.2. Uso del área.

No deberán realizarse de forma simultánea o consecutiva en la misma área, operaciones con distintos productos, salvo que no haya peligro de confusión ni contaminación cruzada.

El principio de trabajo en campaña en las mismas instalaciones puede ser aceptado, siempre y cuando se provean de precauciones específicas y todas las validaciones necesarias (incluida la validación de limpieza).

7.3. Muestreo para productos intermedios, graneles y terminados.

La toma de muestra debe basarse en criterios estadísticos relacionados con la variabilidad del proceso, los niveles de confiabilidad y el grado de precisión que se requiere. Debe realizarse en la misma área de producción.

7.4. Prevención de la contaminación.

Se debe evitar la contaminación en todas las fases de producción, los productos y materiales deberán protegerse de la contaminación microbiana o de otro tipo de contaminación que incida en la calidad del producto.

7.4.1. Contaminación microbiana para productos no estériles.

Para productos no estériles, se deben establecer y cumplir procedimientos escritos y validados, para evitar la contaminación con microorganismos patógenos y mantener los recuentos microbianos dentro de especificaciones.

7.4.2. Contaminación cruzada.

Debe evaluarse el riesgo de contaminación cruzada accidental resultante de la liberación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles, material genético u organismos procedentes de sustancias activas, de otros materiales de partida, y de productos en proceso, de residuos en los equipos, y de la ropa de los operarios.

La importancia de este riesgo varía con la naturaleza del contaminante y la del producto que está siendo contaminado.

Cualquier medida aplicada para la prevención de la contaminación cruzada y su efectividad debe revisarse periódicamente de acuerdo a los procedimientos establecidos.

Debe prestarse especial atención al diseño de los locales y los equipos. Esto debe respaldarse prestando atención al diseño del proceso y a la implementación de cualquier medida técnica u organizativa pertinente, que incluyan procesos eficaces y reproducibles de limpieza para controlar el riesgo de contaminación cruzada.

7.4.2.1. Gestión de riesgo de contaminación cruzada.

Los riesgos de contaminación cruzada deben ser evaluados y controlados, mediante un proceso de gestión de riesgo, que considere como mínimo su toxicidad.

Deben tenerse en cuenta también factores que incluyan: el diseño y el uso de la instalación/equipo, el flujo de personal y materiales, controles microbiológicos, características fisicoquímicas de la sustancia activa, características del proceso, procesos de limpieza y capacidades analíticas relativas a los límites pertinentes establecidos a partir de la evaluación de los productos.

El resultado del proceso de gestión de riesgos debe ser la base para determinar la necesidad, y el alcance de la dedicación de las instalaciones y equipos a un determinado producto o familia de productos. Esto puede incluir dedicar partes específicas en contacto con el producto o dedicar la instalación completa de producción.

El resultado del proceso de gestión de riesgos debe ser la base para determinar el alcance de las medidas técnicas u organizativas requeridas para controlar los riesgos de contaminación cruzada.

7.4.2.2. Medidas para evitar la contaminación cruzada:

Esto puede incluir, pero no se limita a lo siguiente:

- a. Instalaciones dedicadas de producción (locales y equipos);
- b. Áreas de producción autónomas que tengan equipos de proceso y sistemas de calefacción, ventilación y tratamiento de aire (HVAC) independientes. También puede ser deseable aislar ciertos servicios de aquellos utilizados en otras áreas;
- c. Diseño del proceso de producción, locales y equipos para minimizar las posibilidades de contaminación cruzada durante el proceso, mantenimiento y limpieza.
- d. Uso de "sistemas cerrados" para el procesamiento y transferencia de material/producto entre equipos.
- e. Uso de sistemas de barrera física, incluso aisladores, como medidas de contención.
- f. Eliminación controlada de polvo cerca de la fuente de contaminación, por ejemplo; a través de una extracción localizada.
- g. Dedicación de los equipos y de las partes en contacto con el producto o de las partes seleccionadas por más difíciles de limpiar (por ejemplo, filtros), dedicación de herramientas de mantenimiento;
- h. Uso de tecnologías desechables de un solo uso;
- i. Uso de equipos diseñados para facilitar la limpieza
- j. Uso adecuado de esclusas y cascada de presiones para confinar el potencial contaminante transmitido por el aire dentro de un área especificada;
- k. Minimizar el riesgo de contaminación causada por recirculación o reentrada de aire sin tratar o insuficientemente tratado.
- l. Uso de sistemas de limpieza automática in situ de eficacia validada
- m. Para las zonas comunes de lavado general, separación de las zonas de lavado de equipos, secado y almacenamiento;
- n. Dedicar completamente la instalación de producción o una zona autónoma de producción en base a producción por campañas (dedicada por separación en el tiempo), seguido de un proceso de limpieza de eficacia validada;
La verificación de la limpieza después de cada campaña de producto debe considerarse como una herramienta de detección para respaldar la eficacia de la aproximación de la gestión de riesgos de los productos que se consideren que presentan mayor riesgo.
- o. Dependiendo del riesgo de contaminación, la verificación de la limpieza de superficies sin contacto con el producto y la monitorización del aire dentro del área de producción y/o áreas contiguas con el fin de demostrar la eficacia de las medidas de control contra la contaminación transmitida por el aire o contaminación por transferencia mecánica;
- p. Mantener la ropa de protección específica dentro de las áreas donde se procesan los productos con alto riesgo de contaminación cruzada.
- q. Medidas específicas para el manejo de residuos, aguas de aclarado contaminadas y vestimenta sucia.
- r. Registro de derrames, acontecimientos accidentales o desviaciones de procedimientos;
- s. Diseño de los procesos de limpieza de locales y equipos de tal manera que los procesos de limpieza en sí mismos, no presenten un riesgo de contaminación cruzada;

- t. Diseño de registros detallados de los procesos de limpieza para asegurar la finalización de la limpieza de acuerdo con los procedimientos aprobados y uso de etiquetas del estado de limpieza en equipos y áreas de producción;
- u. Uso en base a campañas de zonas comunes de lavado general.
- v. Supervisión de la conducta de trabajo para asegurar la eficacia de la formación y el cumplimiento con los controles procedimentales pertinentes.
- w. Métodos analíticos validados para la detección de residuos de sustancias que lo requieran.

7.5. Operaciones de producción

7.5.1. Generalidades

Antes de iniciar las operaciones de producción se debe verificar, registrar y documentar todas las acciones requeridas para asegurar que el equipo y el área estén limpios para su utilización y se encuentre libre de productos, documentos y materiales no necesarios para las operaciones previstas.

Todas las operaciones de manejo de materiales y productos, tales como cuarentena, muestreo, almacenamiento, etiquetado, despacho, procesado, envasado y distribución, deben efectuarse de conformidad con procedimientos o instrucciones escritas. Se debe mantener registro.

En todo momento durante el procesado, todos los materiales, recipientes con graneles o productos intermedios, equipos principales y, cuando sea apropiado, las salas utilizadas deben ser identificadas con carteles o de otra forma, con indicación del producto o material que se está procesando, su actividad (si corresponde), y el número del lote aplicado a equipos y áreas. Si fuere apropiado, dicha indicación debe también mencionar la etapa en que se encuentra la producción.

El acceso al recinto dónde se efectúa la producción debe limitarse al personal autorizado.

En las áreas de producción, se debe de identificar el producto y el número de lote que se va a elaborar y el nombre y número de lote del producto que se elaboró anteriormente

7.5.2. Desviaciones y rendimientos.

Debe evitarse cualquier desviación de las instrucciones o procedimientos. Cuando haya que efectuar alguna desviación, esta debe ser específicamente aprobada por el departamento asignado con participación de la Unidad de Calidad y el responsable del proceso.

Debe efectuarse el control de los rendimientos y la conciliación de las cantidades para asegurar que no haya discrepancias que superen los límites aceptables.

Cualquier desviación significativa del rendimiento esperado debe ser registrada e investigada.

7.5.3. Controles durante el proceso.

Los controles durante el procesamiento se realizan mayormente dentro del área de producción y por personal capacitado. No deben presentar riesgo alguno para la calidad del producto. La forma de ejecutar estos controles debe estar debidamente documentados y registrados.

Las áreas donde se procesan productos susceptibles deben ser sometidas periódicamente a operaciones de control microbiológico.

Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el procesamiento y los controles ambientales

7.5.4. Equipos.

Deben adoptarse medidas destinadas a indicar la existencia de fallas en los equipos o servicios (la provisión de agua y gas para los equipos, por ejemplo). Los equipos defectuosos deben retirarse del uso hasta que el defecto haya sido corregido.

Los equipos de producción deben limpiarse de conformidad con procedimientos detallados por escrito y guardarse limpios y secos.

Los recipientes utilizados durante la producción o de algunos equipos a ser llenados deben limpiarse antes del llenado. Se debe prestar especial atención a la eliminación de contaminantes tales como fragmentos de vidrio y partículas metálicas.

Debe comprobarse que las tuberías y otros equipos destinados al transporte de productos de un área a otra estén conectados correctamente.

Las tuberías usadas para agua de calidad farmacéutica y, cuando sea apropiado, otras tuberías de agua deben ser sanitizadas y desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deban adoptarse

Los equipos e instrumentos de medición, pesaje, registro y control deben someterse a servicios de mantenimiento y calibración a intervalos preestablecidos, y debe mantenerse un registro de estas operaciones.

Debe indicarse claramente las fechas en que se efectúan los trabajos de mantenimiento y calibración y las fechas en que se deba efectuar una re-calibración.

Las operaciones de mantenimiento y reparación no deben presentar ningún riesgo para la calidad de los productos.

Para asegurar el funcionamiento satisfactorio de los instrumentos, éstos deben ser verificados diariamente o antes de su empleo. Con excepción de aquellos que formen parte de equipos que estuvieran previamente calificados

7.5.5. Operaciones de Acondicionamiento o envasado.

7.5.5.1. Envasado

Se debe reducir al mínimo el riesgo de contaminación cruzada o posibles mezclas de insumos en el trabajo con líneas de envasado en paralelo, mediante separación adecuada de las líneas y todas aquellas medidas requeridas para minimizar dichos riesgos.

Antes de iniciar las operaciones de envasado deben adoptarse medidas para asegurar que el área de trabajo, las líneas de envasado, las máquinas impresoras, y otros equipos estén limpios y libres de productos, materiales, o documentos previamente usados que no son necesarios para la nueva operación. Debe verificarse que dichas líneas estén aptas para su uso utilizando una lista de control apropiada. Esta operación debe registrarse.

El nombre y número de lote del producto que está manejando deben ser exhibidos en cada estación o línea de envasado, También se deben de exhibir el nombre y número de lote del producto que se envasó anteriormente

7.5.5.2. Etiquetado.

El etiquetado debe efectuarse lo más pronto posible después de las operaciones de envasado y cierre. Si se demora el etiquetado, se deben adoptar medidas apropiadas para asegurar que no haya confusión o error en el etiquetado.

Debe verificarse si es correcta la impresión (de los códigos y fechas de caducidad, por ejemplo), ya sea que se efectúe en forma independiente o como parte del proceso de envasado, y esa verificación debe registrarse. Si la impresión se efectúa manualmente, debe verificarse a intervalos regulares.

Se debe prestar especial atención cuando se utilizan etiquetas sueltas. Se prefiere las etiquetas en rollos.

El establecimiento debe verificar que durante el proceso de codificación no se efectúen sobreimpresiones, ni que las impresiones de esta información queden fuera de la línea del etiquetado.

Control de Calidad debe verificar que la etiqueta utilizada corresponda a la autorizada por la Autoridad Competente.

Para los establecimientos que exporten medicamentos veterinarios, control de calidad debe asegurar que la etiqueta corresponda con la aprobada por la autoridad sanitaria del país destino.

Si bien la verificación por medios electrónicos automáticos de todas las etiquetas en la línea de producción puede ser útil para evitar errores, se debe controlar este sistema, cerciorándose de que los instrumentos de lectura electrónica de códigos, los contadores de etiquetas, u otros aparatos similares estén funcionando correctamente.

La información impresa o estampada en los materiales de envasado debe ser bien clara y no debe borrarse o desteñirse con facilidad.

7.5.5.3. Control de los productos en la línea de envasado.

Debe incluir como mínimo la verificación de lo siguiente:

- a. Si es apropiada la apariencia general de los envases.
- b. Si los envases están completos.
- c. Si se han usado los productos y materiales de envasado correctos.
- d. Si la sobreimpresión se ha hecho debidamente.
- e. Si es correcto el funcionamiento de los controles de línea.

Las muestras recogidas de la línea de envasado deben ser devueltas.

Los productos que se han visto involucrados en un acontecimiento inusual durante el envasado deben reintroducirse al proceso solamente después de que hayan sido inspeccionados, investigados y aprobados por personal autorizado. Se debe mantener un registro detallado de esta operación.

Si durante la conciliación se observa alguna discrepancia significativa o inusual entre la cantidad del producto a granel y los materiales de envasado impresos y el número de unidades producidas, el hecho debe investigarse hasta encontrar una explicación satisfactoria antes de autorizar la expedición de los productos.

Una vez completada una operación de envasado, todos los materiales de envasado que tengan el código del lote envasado deben ser eliminados según procedimiento y este hecho debe registrarse.

7.5.6. Reproceso.

Solo en casos excepcionales habrá de reprocesarse los productos de calidad inaceptable

Será permitido solamente si no se ve afectada la calidad del producto, sí reúnen todas las especificaciones, y si se efectúa de conformidad con un proceso bien definido y autorizado, una vez realizada la evaluación de los riesgos existentes. Se debe registrar el reprocesado y asignarse un nuevo código o número al lote reprocesado.

8. Aseguramiento o Garantía de Calidad

8.1. Generalidades

Aseguramiento de calidad es responsabilidad de la dirección de la empresa y exige la participación y el compromiso del personal de los diferentes departamentos y a todos los niveles dentro de la empresa. Para asegurar la calidad es necesaria la existencia de una política de calidad definida y documentada en un sistema de garantía de calidad

8.2. Sistema de garantía de calidad

El sistema debe asegurar que:

- a. Los productos veterinarios se diseñan y desarrollan de forma que se tenga en cuenta lo requerido por las Buenas Prácticas de Manufactura y las Buenas Prácticas de Laboratorio, disponiéndose de la documentación y registros correspondientes.
- b. Las operaciones de producción y control deben estar claramente especificadas y documentadas de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura.
- c. Las responsabilidades del personal directivo estén claramente especificadas, actualizadas, divulgadas y documentadas.
- d. Se tomen las medidas oportunas para que la producción, suministro, utilización de materias de primas y materiales de acondicionamiento y la selección y seguimiento de los proveedores sean correctos proviniendo de proveedores aprobados.
- e. Se realizan todos los controles necesarios de las materias primas y los productos intermedios y cualquier otro tipo de controles durante el proceso.
- f. El producto terminado se ha elaborado y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.
- g. Que cada lote de medicamento veterinario no se vende o suministra antes de que una persona autorizada lo haya liberado, de acuerdo a los requisitos de la autorización de comercialización.
- h. Que existen las medidas adecuadas para asegurar que los productos veterinarios sean almacenados y distribuidos de manera de que la calidad se mantenga durante todo el período de vida útil.
- i. Existe un procedimiento de auto inspección y auditoría de la calidad que evalúa periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de Aseguramiento de Calidad, así como la implementación de acciones que retornen al establecimiento a un estado de cumplimiento, en caso de desviación.
- j. Exista un plan maestro de validación y su cumplimiento.
- k. Contar con procedimientos de gestión de riesgo.
- l. Mantener la documentación relativa a los datos de origen utilizados en los procesos de los que sean responsables por el tiempo en que los productos o procesos estén vigentes. Por ejemplo: Validaciones, estudios de estabilidad, entre otros.

- m. El sistema de calidad deberá de abarcar a toda la empresa, por lo tanto, cada área, deberá contar con sus organigramas, procedimientos, programas de inducción y entrenamientos de su personal
- n. En todas las áreas, deberá de existir un plan de auditorías internas, los resultados de las auditorías y los reportes de seguimiento y cumplimiento de las desviaciones encontradas.

9. Control de Calidad

9.1. Generalidades

Control de calidad es la parte de las Buenas Prácticas de Manufactura que se refiere al muestreo, especificaciones y ensayos, como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se realicen y que no se permita la circulación de materiales ni se autorice la venta o suministro de los productos hasta que su calidad sea confirmada como satisfactoria.

La evaluación de los productos terminados abarcará todos los factores pertinentes incluyendo las condiciones de producción, los resultados de los controles durante el proceso, revisión de la documentación de producción (acondicionamiento incluido), conformidad con la especificación del producto terminado y examen del producto acabado en su envase final.

Cada titular de una autorización de producción debe tener departamento o su equivalente de control de calidad

Este departamento y su personal debe ser independiente de producción y estar bajo la autoridad de una persona con las cualificaciones y experiencia adecuadas y con uno o más laboratorios de control a su disposición-

Contará con los recursos adecuados para garantizar que todas las decisiones de control de calidad se realizan de forma efectiva y fiable.

Las principales obligaciones del jefe de control de calidad se resumen en el capítulo 2.

El personal de control de calidad tendrá acceso a las zonas de producción con fines de muestreo e investigación siempre que sea necesario.

9.2. Aprobación de los productos terminados

La aprobación de cada lote de productos terminados, debe realizarlo el jefe del departamento de control de calidad, después de evaluar debidamente que dicho lote está conforme con las especificaciones establecidas.

Una vez aprobado el lote, la persona autorizada procederá a liberar el lote.

9.3. Equipos e instrumentos analíticos

El departamento de control de calidad debe contar con el equipo necesario para realizar los análisis requeridos. En caso de no contar con equipo requerido para efectuar análisis específicos, debe contratar los servicios analíticos de un laboratorio externo debidamente autorizado.

9.4. Mantenimiento y calibración de equipos

El departamento de control de calidad debe identificar ~~levantar un listado del~~ los equipo que requiera control metrológico, debe establecer los equipos críticos y establecer la frecuencia de mantenimiento preventivo, verificación, calificación y calibración, a fin de asegurar su funcionamiento correcto y la validez de los resultados.

9.5. Documentación

La documentación de laboratorio debe seguir los principios dados en el capítulo 6.

Cualquier documentación de control de calidad relativa a un lote debe conservarse como mínimo por un año luego de la fecha de vencimiento del producto fabricado, sea en forma física o digital.

El departamento de control de calidad debe tener a su disposición inmediata los siguientes documentos:

- a. Especificaciones;
- b. Procedimientos que describan el muestreo, el análisis, los registros (incluyendo las hojas de trabajo analíticas y/o cuadernos de laboratorio), el modo de registrar y de verificar, incluido el manejo de las contra-muestras del lote. Cuando corresponda, los procedimientos deben referenciar el origen del procedimiento.
- c. Procedimiento para la aprobación y rechazo de materiales y producto terminado.
- d. Procedimiento para el mantenimiento de instalaciones de control de calidad.
- e. Procedimientos y registros para la calibración/calificación de instrumentos y para el mantenimiento de los equipos;
- f. Procedimiento para la investigación de resultados fuera de especificaciones y fuera de tendencia;
- g. Informes y/o certificados analíticos;
- h. Datos del control ambiental (agua, aire y otros servicios), cuando sea necesario;
- i. Registros de validación de los métodos de ensayo, cuando sea aplicable. Algunos tipos de datos (por ejemplo, resultados de pruebas analíticas, rendimientos, controles ambientales...) deben registrarse de una manera que permita realizar evaluación de tendencias. Cualquier resultado fuera de tendencia o fuera de especificaciones debe considerarse y ser objeto de una investigación.
- j. Además de la información incluida en la documentación del lote, deben conservarse otros datos originales como cuadernos y/o registros de laboratorio de forma que sea fácil su consulta.
- k. Procedimiento y programa de limpieza y sanitización de áreas del departamento.

- l. Cualquier otro procedimiento que sea necesario en el departamento de Control de Calidad. Procedimiento para el manejo y desecho de solventes, recepción, identificación, preparación, manejo y almacenamiento de reactivos y estándares, lavado de material de vidrio, etc.).
- m. Farmacopea, espectros de referencia u otros textos de referencia.

9.6. Muestreo para Control de Calidad.

9.6.1. Generalidades

Las muestras deberán ser representativas del lote de materiales o productos de los que se tomen. También podrán tomarse otras muestras para controlar la parte más delicada de un proceso (por ejemplo, inicio o final de un proceso).

El plan de muestreo usado debe justificarse basado en una evaluación de riesgos incluyendo criterios estadísticos. Para materias primas Ver 5.3.2. Muestreo de Materias Primas.

Los envases que contienen las muestras deben llevar una etiqueta que indique el contenido, el número de lote, la fecha de muestreo y los envases de los que se han tomado muestras. Deben estar firmadas por quien realizó el muestreo.

Deben manejarse de manera que se minimicen los riesgos de confusión y para proteger las muestras de condiciones de almacenamiento adversas.

9.6.2. Procedimiento de muestreo

Debe describir como mínimo:

- a. El método de muestreo.
- b. El lugar en donde debe ser realizado el muestreo.
- c. La cantidad de muestra que debe tomarse.
- d. Tipo y condiciones del envase que debe utilizarse para la muestra.
- e. Identificación de los envases muestreados.
- f. Cualquier precaución especial a tener en cuenta en materiales con sensibilidades particulares. Ej. Muestreo de materiales estériles, sensibilizantes, tóxicos, etc. ~~o nocivos~~;
- g. Traslado de la muestra.
- h. Los equipos que deben utilizarse.
- i. Instrucciones para la posible subdivisión de la muestra.
- j. Las condiciones de almacenamiento.
- k. Instrucciones de limpieza y almacenamiento de los equipos de muestreo.
- l. Disposición final de la muestra.

9.6.3. Muestras de retención.

Deben conservarse muestras de retención de cada lote de ingredientes activos y producto terminado hasta un año después de la fecha de expiración o por periodos mas largos, según la legislación vigente

en cada país, en cantidad suficiente para realizar dos análisis completos. Cualquier derogación del plazo debe ser justificada y acordada con la autoridad competente.

Los materiales de acondicionamiento deberán conservarse durante el periodo de validez del producto terminado.

Se deben conservar registros de trazabilidad de las muestras y deberán estar disponibles para su revisión por las autoridades competentes.

Los productos terminados (como se liberan a la venta) se conservarán en su empaque final y se mantendrán en las condiciones de almacenamiento según especificación del producto.

Para envases de producto terminado de volúmenes grandes, pueden conservarse muestras en envases más pequeños de las mismas especificaciones del envase original. Lo mismo se aplica, para muestras de retención de graneles o productos intermedios.

Para lotes con varias presentaciones puede conservarse la presentación de menor tamaño.

9.7. Metodología analítica.

Los métodos analíticos deberán estar validados.

Si el método utilizado es farmacopeico, deberá ser verificado.

Todas las operaciones de control descritas en la autorización de comercialización o en la documentación de registro deberán realizarse según fueron declarados. En caso de que la aplicación de la metodología de control de calidad la realice un laboratorio tercerista, deberá acordarse por contrato el método de Análisis a aplicar.

Los resultados obtenidos se registrarán. Sobre los resultados de parámetros identificados como atributos de calidad o como críticos deben evaluarse tendencias y deben comprobarse para asegurar que son coherentes entre sí. Todos los cálculos se examinarán detalladamente.

Los ensayos realizados quedarán registrados y los registros incluirán, al menos, los siguientes datos:

- a. Denominación del material o producto y, en su caso forma farmacéutica.
- b. Número de lote y, en su caso, fabricante y/o proveedor
- c. Referencias de las especificaciones y procedimientos de ensayos pertinentes
- d. Resultados de los ensayos, con observaciones y cálculos, y referencia a los certificados de análisis;
- e. Fechas de los ensayos;
- f. Iniciales de las personas que realicen y verifiquen los ensayos y los cálculos

- g. Declaración inequívoca de aprobación o rechazo (u otra decisión sobre la consideración del producto), fecha y firma del responsable designado;
- h. Referencia a los equipos usados.

Todos los controles durante el proceso, incluso los realizados en la zona de producción por personal de producción, deberán llevarse a cabo de acuerdo a métodos aprobados por control de calidad y sus resultados quedarán registrados.

Deberá prestarse especial atención a la calidad de los reactivos de laboratorio, soluciones, material de vidrio, patrones de referencia y medios de cultivo. Estos materiales deben prepararse y controlarse de acuerdo a procedimientos escritos. El nivel de controles debe ser proporcional a su uso y a los datos de estabilidad disponibles.

Los reactivos de laboratorio, las soluciones, los patrones de referencia y los medios de cultivo se rotularán con la fecha de preparación y de apertura y la firma de la persona que los haya preparado. La fecha de caducidad de reactivos y medios de cultivo se reflejará en la etiqueta, junto con las condiciones específicas de almacenamiento. Además, en el caso de las soluciones volumétricas, se indicarán la última fecha de valoración y el último factor vigente.

Cuando sea necesario, deberá indicarse en el envase la fecha de recepción de cualquier sustancia utilizada en los ensayos (por ejemplo, reactivos, soluciones y patrones de referencia). Deberán seguirse las instrucciones de uso y almacenamiento. En algunos casos puede ser necesario realizar una prueba de identificación y/u otro ensayo para comprobar los reactivos en el momento de su recepción o antes de su utilización.

9.8. Estándares y materiales de referencia.

Debe establecerse que los estándares o materiales de referencia son adecuados para el uso al que se destinan.

Se debe declarar y documentar de manera clara su cualificación y su certificación para dicho uso.

Cuando existan patrones de referencia de compendio de un origen oficialmente reconocido, éstos deberán usarse preferentemente como patrones de referencia primarios, salvo que se justifique lo contrario de manera detallada (se permite el uso de patrones secundarios cuando su trazabilidad con patrones primarios se haya demostrado y documentado).

Los patrones secundarios, deben ser testeados con intervalos regulares para asegurar que aún cumplen con el proceso de estandarización aplicados. Debe definirse fechas de caducidad/re-análisis mediante procedimiento documentado y basado en bibliografía o datos científicos.

Los materiales de compendio (farmacopeicos) deben usarse según el propósito descrito en la monografía correspondiente, salvo que se autorice otro uso, por la autoridad nacional competente.

Patrones de referencia primarios preparados por el productor, deben ser testeados, liberados y almacenados como los patrones de referencia de origen oficial farmacopeicos.

Los estándares de referencia deben estar etiquetados por lo menos con:

- a. Nombre del material.
- b. Número de lote y codificación de control.
- c. Día de preparación (si corresponde)
- d. Periodo de validez.
- e. Potencia o pureza.
- f. Condiciones de almacenamiento de largo plazo.

Observación: Los estándares farmacopeicos u otros considerados primarios, pueden no tener la validez declarada en el rotulo, dado que sus estabilidades esta determinada por las monografías oficiales y la información de los fabricantes.

9.9. Medios y cepas microbiológicas.

Los medios de cultivo deben prepararse de acuerdo con los requisitos del fabricante del medio, salvo que científicamente se justifique. La idoneidad de todos los medios de cultivo debe verificarse antes de su uso.

La caducidad al uso de los medios de cultivo debe establecerse, documentarse y justificarse científicamente.

Los medios y las cepas microbiológicas usados deben descontaminarse y/o inactivarse según un procedimiento normalizado y se eliminarán de manera que se prevenga la contaminación cruzada y se contengan los residuos.

El laboratorio debe asegurar que la disposición final de los medios y cepas se realice de acuerdo con la normativa de cada país.

9.10. Animales utilizados en ensayos.

El uso de animales quedará restringido a aquellas pruebas en que sea estrictamente necesario su uso y que no exista alguna prueba “in vitro” que pueda sustituirla. Los animales utilizados para comprobar componentes, materiales o productos se mantendrán en cuarentena antes de su utilización, cuando así convenga. Estos animales se mantendrán y controlarán de forma que quede garantizada su idoneidad para el uso previsto. Los animales estarán identificados y se llevarán registros adecuados que reflejen las circunstancias de su utilización. Todos los animales utilizados en ensayos de laboratorio deben ser tratados acorde a lo establecido por la OMSA y cumpliendo con lo que establece las reglas del bienestar animal.

10. Producción, almacenamiento y/o análisis por contrato

10.1. Generalidades

La producción, almacenamiento y análisis por contrato debe definirse, aprobarse y controlarse correctamente. Debe existir un contrato por escrito entre el contratante y el contratista (contratado) en el que se establezcan claramente las obligaciones de cada parte. El contratista deberá estar habilitado para la actividad que va a desempeñar.

10.2. Contratos a terceros

La producción, almacenamiento y el análisis de productos por terceros deben ser definidos, de mutuo consentimiento por medio de un contrato debidamente certificado.

El contrato debe estipular claramente las obligaciones de cada una de las partes, con relación a la producción, manejo, almacenamiento, control y liberación del producto.

En el contrato se debe establecer claramente la persona responsable de autorizar la liberación de cada lote para su comercialización y de emitir el certificado de análisis.

10.2.1. Contenido del contrato.

El contrato con terceros deberá contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- a. Las partes que se refieran a aspectos técnicos deben ser redactadas por personas competentes y autorizadas.
- b. Aceptación del cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura, almacenamiento, clínicas y/o de laboratorio.
- c. Debe especificar las responsabilidades del contratante y del contratista con relación a la adquisición, ensayo y expedición de los materiales; de la producción y control de calidad, incluyendo el control durante el proceso; y del muestreo y análisis.
- d. Debe describir el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, gránulos y producto terminado, en caso de que sean rechazados.
- e. Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado), para auditorías.
- f. Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.

10.2.2. De la inspección a las instalaciones del contratista.

En caso de análisis, producción y/o almacenamiento por contrato, el contratista (contratado) debe aceptar que puede ser inspeccionado por la Autoridad Competente.

10.2.3. De las responsabilidades del contratante.

El contratante debe asegurarse que el contratista (contratado):

- a. Cumpla con los requisitos legales, para su funcionamiento.
- b. Cumpla con las Buenas Prácticas, almacenamiento, de laboratorio y/o clínicas, con instalaciones, condiciones, equipo y equipamiento, documentación y personal que cuente con conocimientos y experiencia para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo contratado.
- c. Posea certificado vigente o en proceso de renovación de Buenas Prácticas de Manufactura.
- d. Entregue los productos y los materiales cumpliendo con las especificaciones correspondientes y que han sido aprobados por una persona autorizada.

El contratante habrá de facilitar al contratista toda la información necesaria para llevar a cabo correctamente todas las operaciones previstas en el contrato, conforme a la autorización de la comercialización y cualquier otro requisito legal.

El contratante debe asegurarse de que el contratista tiene pleno conocimiento de todos los problemas relacionados con el producto, el trabajo, y las pruebas, que pudieren poner en peligro las instalaciones, equipos, personal, otros materiales u otros productos.

10.2.4. De las responsabilidades del contratista (contratado).

- a. Cumpla con los requisitos legales, para su funcionamiento. Para que un fabricante pueda llevar a cabo la producción contractual de productos, debe contar con la autorización respectiva.
- b. El contratista debe contar con instalaciones, equipos, conocimiento y experiencia suficientes para llevar a cabo satisfactoriamente el trabajo que le asigne el contratante.
- c. El contratista no podrá ceder a un tercero en todo o en parte, el trabajo que se le ha asignado por contrato sin la previa evaluación y aprobación por el contratante. Los acuerdos entre el contratado y cualquier tercero deberán asegurar que la información y conocimiento, incluyendo la que surja de evaluaciones de la adecuabilidad del tercero, estén disponibles de la misma manera que entre el contratante y contratado originales.
- d. El contratista debe abstenerse de llevar a cabo cualquier actividad que pueda modificar la calidad del producto fabricado y/o analizado para el contratante.

11. Validación

11.1. Generalidades

De acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, cada organización debe identificar las tareas de calificación y validación necesarias para probar que los aspectos críticos de sus actividades específicas están controlados

Los elementos clave de un programa de calificación y validación deben estar claramente definidos y documentados en un plan maestro de validación.

Los procesos y procedimientos deben establecerse en base a los resultados de la validación realizada.

Debe existir un comité responsable de coordinar e implementar el plan maestro y todas las actividades de validación y es recomendable que existan equipos conformados por expertos en los diferentes aspectos a validar.

La responsabilidad de realizar la validación debe estar claramente definida

11.2. Protocolos e informes.

Deben existir protocolos de validación que describan el procedimiento a seguir para la realización de la validación y rango de cumplimiento con la referencia si corresponde y un informe final o dictamen que resuma los resultados y conclusiones obtenidas. Los mismos deben estar debidamente autorizados y archivados.

El compromiso de mantener el estado de validación continua debe estar establecido en los documentos relevantes de la organización, como el manual de calidad o el plan maestro de validación.

11.3. Calificación y validación.

La calificación y validación deben establecer y proporcionar evidencia documental de que:

- Las instalaciones, los servicios de apoyo y los equipos operan de acuerdo con sus especificaciones de diseño (calificación operativa u OQ).
- Un proceso específico deberá producir consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones predeterminadas y atributos de calidad (validación de proceso o PV, también llamada calificación de desempeño)

Dentro de estas calificaciones y validaciones, deben incluirse:

- a. Equipos de producción y control de calidad.
- b. Métodos analíticos.

- c. Procesos de producción de no estériles, Procesos de producción de estériles y Procedimientos de limpieza. Estos deben estar validados, siendo priorizados según análisis de riesgo.
- d. Sistemas de agua.
- e. Sistemas de aire.
- f. Sistemas de generación de vapor.
- g. Instalaciones.
- h. Sistemas informáticos, cuando aplique.

Cualquier aspecto de la operación, incluidos los cambios significativos en las instalaciones, servicios, equipos o procesos, que pueda afectar la calidad del producto, directa o indirectamente, debe ser calificado o validado según corresponda. Sin embargo, las validaciones existentes podrán utilizarse si cumplen con los estándares regulatorios para evitar redundancias.

La calificación y la validación no deben considerarse ejercicios únicos. Luego de la primera implementación, debe seguirse un programa de revisión periódica. La frecuencia se definirá, según requisitos del equipo, servicio o instalación.

12. Quejas, reclamos y retiro de productos.

12.1. Generalidades.

Todo reclamo, queja, retiro o cualquier información relativa a productos posiblemente defectuosos deben ser objeto de una investigación de acuerdo a procedimientos escritos. Debe existir un sistema para retirar del mercado en forma rápida y efectiva un producto cuando éste tenga un defecto o exista sospecha de ello.

12.2. Información a las autoridades competentes.

Todas las medidas que considere aplicar un establecimiento, en caso de queja, reclamo o retiro que afecten la calidad, seguridad y eficacia del producto, debe ser informada por el titular del registro a la autoridad competente.

12.3. Reclamos.

Los procedimientos deben indicar el cargo del departamento responsable de atender las quejas y reclamos, y decidir qué medidas deben adoptarse en conjunto con personal de otros departamentos que la asistan en esta tarea.

El titular del registro debe contar con procedimientos escritos para el manejo de productos devueltos por quejas o reclamos, que debe incluir, como mínimo, lo siguiente:

- a. Nombre del producto.

- b. Forma y presentación farmacéutica.
- c. Código o número de lote del producto.
- d. Fecha de expiración.
- e. Nombre y datos generales de la persona que realizó el reclamo.
- f. Fecha del reclamo.
- g. Motivo de reclamo.
- h. Revisión de las condiciones del producto cuando se recibe.
- i. Investigación que se realiza.
- j. Determinación de las acciones correctivas y medidas adoptadas.
- k. Comunicaciones a realizar.

Si se descubre o sospecha un defecto en un lote deben evaluarse otros lotes que pudieran haber sido afectados.

Todas las decisiones y las medidas tomadas como resultado de una quejas o reclamos deben ser registradas y cuando sea aplicable, referenciadas a los registros de producción del lote.

Los registros de quejas y reclamos deberán revisarse periódicamente para buscar cualquier indicación de problemas específicos o repetitivos que requieran acción especial y el eventual retiro de productos comercializados.

12.4. Retiros de Productos del Mercado.

La orden de retiro de un producto del mercado debe ser emitida por la Autoridad Reguladora o por el titular del registro.

Debe asignarse un responsable de la coordinación independiente del departamento de ventas. La ejecución del retiro de productos se debe realizar de acuerdo a un procedimiento escrito. El responsable del retiro debe tener fácil acceso a los registros de distribución.

Debe registrarse el proceso de retiro y redactarse un informe sobre el mismo, como también conciliarse los datos relacionados con las cantidades de producto distribuido y retirado.

Los productos retirados se identificarán y almacenarán independientemente en un área segura mientras se esté a la espera de una decisión sobre su destino final.

Se deben realizar ejercicios periódicos de simulacros a fin de verificar la validez y rapidez de los procedimientos de la empresa para el retiro del producto del mercado, la empresa debe realizar los ajustes necesarios para que se reduzca cada vez, el plazo de respuesta.

13. Auto inspección y auditorías de calidad.

13.1. Auto inspección.

Se debe definir un procedimiento y un programa de auto inspección para verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura y emitir un informe que incluya los hallazgos, resultados y conclusiones.

Todas las recomendaciones, referentes a medidas correctivas, deben ponerse en práctica. El procedimiento de auto inspección debe documentarse y debe instituirse un programa efectivo de seguimiento y cumplimiento de las acciones correctivas y preventivas.

La auto inspección debe efectuarse en forma regular definida la frecuencia por análisis de riesgo y por lo menos una vez al año en áreas de Calidad y Producción. Se podrán hacer en forma parcial, garantizando que, a lo largo del plazo definido, todos los departamentos de la empresa que tengan impacto en Buenas Prácticas de Manufactura han sido auditados

El personal asignado para realizar la auto inspección debe ser un grupo de expertos en sus respectivos campos y tener conocimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura con el fin de evaluar de forma objetiva todos los sistemas.

13.2. Auditorías de la calidad.

Como complemento de las auto inspecciones pueden realizarse auditorías de calidad.

La auditoría de calidad consiste en la evaluación de la totalidad o parte de un sistema de calidad con el propósito específico de mejorarlo en una evaluación de todas o algunas partes del sistema de gestión de calidad.

De llevarse a cabo las auditorías de calidad, se debe definir un procedimiento y un programa de auditorías. Debe emitirse un informe que incluya los hallazgos, resultados y conclusiones.

Una auditoría de calidad suele ser realizada por especialistas externos o independientes o por un equipo designado por la dirección para este fin. Estas auditorías también pueden extenderse a los proveedores y contratistas, como mínimo a aquellos definidos como críticos.

Las competencias del personal asignado para realizar la auditoría deben estar claramente definidas y documentadas.