NORMA TECNICA

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION DE PRODUCTOS VETERINARIOS

CAPITULO 1
GENERALIDADES

En la fabricación de medicamentos, la inspección completa de la producción es indispensable para garantizar al consumidor la calidad de los productos que recibe. Ninguna operación debe dejarse al azar cuando las substancias que se elaboran pueden ser decisivas para salvar, conservar o recuperar la salud animal.

Se describen a continuación algunas prácticas recomendadas para la elaboración de medicamentos de la calidad deseada. Su aplicación, unida a las diversas inspecciones practicadas a lo largo del ciclo de fabricación, contribuirá en gran medida a garantizar la calidad homogénea y elevada de los lotes de medicamentos producidos.

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

La aplicación de los siguientes requisitos se extiende a todas las operaciones de fabricación, incluidos el envasado y la rotulación, hasta que el producto alcanza su forma de presentación definitiva.

CAPITULO 2
PERSONAL

2.1 El fabricante debe poseer una organización definida, representada en un organigrama conocido y actualizado. Las responsabilidades individuales deben estar claramente definidas, registradas y difundidas, a través de descripciones de sus cargos y funciones.

2.2 El fabricante debe emplear personal calificado y competente, en número suficiente para la fabricación.

2.3 El fabricante debe mantener un programa de entrenamiento inicial y continuo en Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) y hacer constar el registro y evaluaciones de este entrenamiento.

2.4 Todos los funcionarios deben ser entrenados adecuadamente por el fabricante, para las tareas y responsabilidades designadas y para las BPF.

2.5 El fabricante debe informar claramente al "Organismo Oficial Competente" quién es el responsable técnico.

2.6 Todos los empleados en situación de responsabilidad deben tener sus atribuciones específicas registradas por escrito y autoridad suficiente para desempeñarlas.
Sus atribuciones pueden ser delegadas a sustitutos designados, que tengan el nivel de calificación satisfactorio. No podrá haber fallas en lo que se refiere a la aplicación de las BPF, ni superposición de las responsabilidades del personal.

2.7 El personal-clave que debe tener su actividad ejercida durante tiempo completo incluye: los responsables por la producción, por el control de calidad y el responsable técnico por el producto. Los responsables por la producción y por el control de calidad deben ser independientes uno de otro. En el caso de la necesidad de delegar algunas funciones, la responsabilidad no podrá ser delegada.

2.8 El fabricante debe implementar programas de higiene adaptados a sus actividades.

CAPITULO 3
INSTALACION Y EDIFICACION

3.a General

3.a.1 El fabricante debe disponer de instalaciones y edificaciones localizadas, proyectadas, construidas, adaptadas y mantenidas de forma que se adecuen a las operaciones a ser ejecutadas. Su diseño debe minimizar el riesgo de errores y posibilitar la limpieza efectiva y el mantenimiento, a modo de evitar contaminación cruzada, o la acumulación de polvo y suciedad o cualquier efecto adverso sobre la calidad de los productos.

3.a.2 El fabricante debe tener procedimientos adecuados y constantes de mantenimiento de las instalaciones, sin poner en riesgo a las personas, equipos y productos.

3.a.3 Las instalaciones deben tener condiciones adecuadas de iluminación, temperatura, humedad, ventilación y ruidos que no afecten adversamente, directa o indirectamente a las personas, al producto fabricado o al funcionamiento de los equipos.

3.a.4 Las instalaciones deben estar diseñadas y equipadas de tal forma que permitan la máxima protección contra la entrada de insectos u otros animales.

3.b Areas Auxiliares

3.b.1 Cuando hubiera salas de descanso o comedores deberán estar separadas de las demás áreas.

3.b.2 Los vestuarios, lavatorios y sanitarios deben ser de fácil acceso y apropiados para el número de usuarios. Los sanitarios no deben tener comunicación directa con las áreas de producción y almacenamiento.

3.b.3 En lo posible, las áreas de mantenimiento deberán estar situados en locales separados de las áreas de producción. Cuando haya necesidad de mantener herramientas y piezas en el áreas de producción, las mismas deberán ser mantenidas en salas o armarios reservados para este fin.

3.c Areas de Almacenamiento

3.c.1 Las áreas de almacenamiento deben tener capacidad suficiente para almacenar ordenadamente en sectores, varias categorías de materiales y productos: materias primas, materiales de embalaje, materiales intermedios, a granel, productos terminados, materiales o productos en cuarentena, productos aprobados, reprobados, devueltos o recogidos del mercado.

3.c.2 Las áreas de almacenamiento deben ser diseñados de tal forma que aseguren las condiciones adecuadas de almacenamiento. Deben ser limpias, secas y mantenidas dentro de limites aceptables de temperatura y humedad. Cuando fueran exigidas condiciones especificas de temperatura y humedad para el almacenamiento, las mismas deberán ser provistas, monitoreadas y registradas.

3.c.3 Las áreas de recepción deben ser diseñadas y equipadas de tal forma que protejan los materiales y productos de las variaciones climáticas, antes de ser almacenados, y que permitan su limpieza, de ser necesario.

3.c.4 Si hubiera área separada para recolección de muestras, la misma deberá ser diseñada y equipada a modo de evitar la contaminación.

3.c.5 Para sustancias sujetas a régimen especial de control, como los psicotrópicos, narcóticos o similares, deben existir depósitos o instalaciones cerradas, con acceso restringido de acuerdo a la legislación pertinente.

3.c.6 Las sustancias que presenten riesgos de incendio o de explosión, deben ser almacenadas en áreas aisladas, seguras y ventiladas de acuerdo a la legislación vigente.

3.c.7 Debe existir un área separada y segura para el almacenamiento de materiales de embalaje impresos, de forma de mantener su integridad evitando confusiones y errores.

3.d Áreas de Pesadas y Medidas

3.d.1 Las pesadas y medidas de materias primas deben ser hechas en areas separadas, proyectadas para ese fin, con instalaciones de extractores adecuados.

3.e Área de Producción

3.e.1 Deben existir instalaciones exclusivas o separadas, con sistema independiente de aire para: cefalosporinas, penicilanicos y hormonas..

3.e.2 En las áreas donde se elaboren productos conteniendo avermectinas u otros endectocidas obtenidos por procesos de fermentación se aceptarán ciclos de producción (separación en el tiempo y con principios activos diferentes) en las mismas instalaciones siempre que se adopten precauciones específicas y hayan sido realizadas las validaciones necesarias

3.e.3. Deben existir áreas separadas para la fabricación de pesticidas.

3.e.4 Las instalaciones deben estar ubicadas de tal forma que la producción pueda llevarse a cabo en un orden lógico y concordante con la secuencia de las operaciones de producción. Asimismo deben reunir las condiciones exigidas de limpieza.

3.e.5 La adecuación del espacio de trabajo debe permitir la disposición lógica y ordenada de los equipos y de los materiales, para minimizar el riesgo de contaminación y evitar confusiones y errores.

3.e.6 Los materiales primarios de envasado y los productos a granel o intermedios, que están expuestos al ambiente, deben estar ubicados en lugares donde las superficies (paredes, pisos y cielorrasos) tengan terminación lisa, estén libres de grietas y permitan fácil limpieza y, si es necesario, desinfección.

3.e.7 Las cañerías, iluminación, punto de ventilación y otros servicios deben ser proyectados y situados a modo de evitar la creación de puntos de difícil limpieza. Siempre que sea posible, su mantenimiento debe ser hecho fuera de las áreas productivas. Las áreas donde se realizan controles visuales en línea, deben ser iluminadas.

3.e.8 Los desagües, cuando estén permitidos, deben ser: sifonados, de tamaño adecuado y no permitir reflujos. En caso de que haya necesidad de canaletas, las mismas deben ser poca profundidad y de fácil limpieza y desinfección.

3.e.9 Las áreas productivas deben ser ventiladas de modo adecuado a los productos manipulados, la operaciones realizadas y el ambiente externo, necesitando para eso unidades de control de temperatura, humedad y filtración cuando sea necesario

3.e.10 En los casos en que se produzca polvo (por ejemplo durante las operaciones de muestreo, pesada, mezclado, elaboración o envasado de productos secos) deben tomarse medidas específicas para evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

3.e.11 Las áreas de elaboración de productos que contengan pesticidas en su formulación deberán adecuarse a la reglamentación específica.

3.f Area de Control de Calidad.

3.f.1 Los laboratorios de control de calidad deben estar separados del área de producción. Las áreas donde son empleados microbiológicos, biológicos o radioisótopos deben estar separadas unas de otras

3.f.2 Los laboratorios de control de calidad deben ser diseñados de tal forma que se adecuen a las operaciones en ellos realizadas, con espacios suficiente para minimizar la contaminación cruzada y evitar el riesgo de confusiones y errores. Debe estar previsto la extracción de humos y vapores, ventilación, temperatura y humedad adecuadas. En los laboratorios que manipulen sustancias especiales como radioisótopos y ciertas muestras microbiológicas y biológicas, deben ser instalados sistemas de aire independientes y otras providencias necesarias.

3.f.3 Debe haber espacio suficiente y adecuado para las siguientes actividades:

a) Almacenamiento de muestras y estándares de referencia;
b) Almacenamiento de vidriería, reactivos y materiales auxiliares;
c) Almacenamiento de inflamables y corrosivos;
d) Local para llenado y archivo de documentos;
e) Local cerrado y trancado, con acceso restringido, para sustancias bajo régimen de control especial, de acuerdo a la legislación pertinente.
f) Local apartado, con acceso restringido destinado a los materiales radioactivos, siguiendo la legislación pertinente.

3.f.4 Las instalaciones de laboratorios de control de calidad deben asegurar la protección de instrumentos que sean sensibles a vibraciones, interferencias eléctricas o magnéticas, calor y humedad.

3.g. Bioterio

3.g.1 Las instalaciones de Bioterio deben estar separadas de las demás áreas, y deben estar provistas de sistemas de aire independiente.

3.g.2 Las instalaciones de bioterio deben poseer los siguientes sectores:

3.g.2.1) Criadero y manutención que comprende:
a) Sector de cuarentena
b) sector de reproducción o maternidad
c) sector de crecimiento de los animales;
3.g.2.2) Higiene dividido en:
a)Sector de limpieza y deposito de basura;
b)Sector de higiene personal incluyendo vestuarios, lavatorios y sanitarios;
3.g.2.3) Administrativo que comprende:
a) sector de entrega de animales
b) oficina
c) depósito para almacenamiento de material.
3.g.2.4) Laboratorios destinados a los ensayos biológicos.

3.g.3 Los diseños de construcción de bioterio deben tener en consideración que:

a) Las paredes, pisos y techos deben ser lisos, impermeables y estar revestidos con materiales lavables.
b) Las ventanas deben tener mosquiteros y sistemas para poder controlar la interferencia de la luz solar.
c)Los ángulos entre las paredes, el techo y el piso deben ser redondeados.
d)Las puertas deben ser anchas, tener visores de vidrio y poseer resorte que las devuelvan a la posición original.
e)No deben existir desniveles.

3.g.4 En las instalaciones de bioterio deben disponerse, dispositivos para control de temperatura, humedad y ventilación.

3.g.5 Los dispositivos de iluminación deben proveer intensidades controladas de luz.

3.g.6 Debe haber dispositivos de control de ruidos, para no causar alteración en el comportamiento de los animales.

CAPITULO 4
EQUIPAMIENTOS

4.1 Los equipamientos deben ser localizados, diseñados, construidos, adaptados y mantenidos en forma de estar adecuados a las operaciones a ser realizadas.

4.2 El diseño y la estructura de los equipamientos deber apuntar a la minimización de la contaminación cruzada, evitar riesgo de error y permitir su limpieza y sanitización.

4.3 Las partes de los equipos que entran en contacto con el producto no pueden ser reactivas, aditivas o absorbentes.

4.4 Las cañerías fijas deben estar claramente identificadas, indicando el contenido y cuando corresponda, la dirección de flujo.

4.5 El equipo de medición, pesada, registro y control debe calibrarse y comprobarse a intervalos definidos según métodos adecuados. Debe conservarse mantenerse un registro en archivo de estas pruebas.

4.6 Los equipamientos de lavado y limpieza deben ser escogidos y utilizados de forma que no constituyan fuentes de contaminación.

4.7 Los equipamientos con defectos, que no puedan ser removidos de las áreas de fabricación, deber ser identificados como tales.

CAPITULO 5
HIGIENE, SALUD, SANITIZACIÓN Y SEGURIDAD

5.1 Deben existir procedimientos escritos de higiene que deberán abarcar al personal, a las instalaciones, los equipos y los aparatos, los materiales de producción y recipientes, los productos de limpieza y desinfección, y cualquier aspecto que pueda constituir fuente de contaminación para el producto que se elabora.

5.2 De acuerdo a la legislación pertinente al sector el fabricante debe tener procedimientos para:

a) Exámenes médicos de admisión, periódicos y en la dimisión
b) Controles de enfermedades, lesiones y alergias específicas.
c) Programa de vacunación y monitoreo de acuerdo al tipo de productos que se elaboren.
d) Prevención de contaminación y monitoreo de personas que manipulen agentes biológicos, químicos y físicos, que puedan perjudicar la salud.

5.3 Debe ser excluido de la actividad el empleado que manifieste lesiones o enfermedades que puedan afectar la calidad y seguridad de los productos.

5.4 Los empleados deben usar uniformes de trabajo de acuerdo con la actividad desarrollada y el uniforme debe estar limpio y ser cambiado con frecuencia.

5.5 No debe ser permitido fumar, beber, comer, mascar o mantener plantas, alimentos bebidas, cigarrillos y medicamentos personales en las áreas de producción, de laboratorio y de almacenamiento, o en cualquier otra área en que tales acciones puedan influir adversamente en la calidad del producto.

5.6 Los procedimientos de higiene personal, inclusive la utilización de ropas protectoras, deben ser aplicados también a las personas no pertenecientes a las áreas.

5.7 Debe existir un programa de sanitización, con la descripción:

a) de la frecuencia de ejecución;
b) de los métodos y de los materiales utilizados, aprobados por los Organismos Sanitarios;
c) los responsable de ejecución

5.8 Deben existir procedimientos escritos de seguridad, de acuerdo a la legislación pertinente incluyéndose en los mismos la descripción de equipamientos de seguridad, individual o colectiva, necesarios para el desarrollo de las actividades.

5.9 Deben existir procedimientos escritos para caso de incendio o de emergencia con una descripción de la localización de extintores y bocas de agua. El número y tipo de extintores y de bocas de agua debe ser suficiente y de libre acceso.

CAPITULO 6
DOCUMENTACION

6.a Generalidades

6.a.1 La documentación adecuada tiene como objetivo definir las especificaciones de los materiales y de los métodos de fabricación y control, a fin de asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa decidir que hacer y cuando hacerlo. Además de eso tiene la finalidad de garantizar que, las personas autorizadas tengan todas las informaciones necesarias para que puedan decidir sobre la liberación o no de un lote/partida de producto a la venta además de posibilitar el rastreo que permita una investigación de la historia de cualquier partida bajo sospecha de error.

6.a.2 Los documentos deben ser preparados, revisados y distribuidos con cuidado.

6.a.3 Los documentos deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas. Ningún documento debe ser modificado sin previa autorización.

6.a.4 El contenido de los documentos no podrá ser ambiguo: el título, la naturaleza y su objetivo deben ser presentados en forma clara, legible, dispuesto en forma ordenada y de fácil verificación. La reproducción de los documentos de trabajo a partir de documentos matrices deberá ser hecha de forma que impida que los errores sean reproducidos.

6.a.5 Los documentos deben ser regularmente revisados y actualizados; debe haber un sistema que impida el uso inadvertido de la versión sustituida cuando ésta haya sido modificada.

6.a.6 Cualquier alteración hecha en los documentos debe ser firmada y fechada debiendo posibilitar la lectura de la información original. Cuando corresponda, deberá ser registrado el motivo de la alteración.

6.a.7 Los datos pueden ser registrados mediante sistemas de procesamiento de datos electrónicos, medios fotográficos u otros confiables. Las fórmulas patrón y los procedimientos operacionales patrón, detallados, relativos al sistema en uso deben estar disponibles y la exactitud de los registros deberá ser corroborada. Si la documentación fuera hecha a través de los métodos de procesamiento electrónico, solamente el personal autorizado podrá acceder o modificar los datos contenidos en la computadora, debiendo existir registro de las modificaciones o eliminaciones. El acceso deber ser restringido por códigos u otros medios y el resultado de la entrada de la información deberá ser corroborado en forma independiente. La documentación mantenida electrónicamente debe estar protegida por copias en cintas magnéticas, microfilmes, impresión en papel u otros medios. Es importante que durante el periodo de archivo los datos estén disponibles.

6.b La Fórmula Patrón, debe incluir:

6.b.1 La denominación del producto, con un código de referencia del producto, correspondiente a su especificación.

6.b.2 Descripción de la fórmula farmacéutica, actividad del producto, tamaño del lote o partida y fecha de vencimiento.

6.b.3 Lista de todas las materias primas, materiales de embalajes y materiales auxiliares a ser utilizados con sus cantidades respectivas descriptas con su denominación y una referencia exclusiva para cada una de ellas; debe mencionarse cualquier sustancia que pueda desaparecer durante la elaboración.

6.b.4 Declaración del rendimiento final previsto con los límites de aceptación y de rendimientos intermedios significativos, en su caso.

6.c. El procedimiento patrón debe incluir:

6.c.1. Una declaración del emplazamiento de la elaboración y la maquinaria principal que se vaya a utilizar.

6.c.2. Los métodos o su referencia, que se vayan a utilizar para preparar la maquinaria fundamental (por ejemplo, limpieza, ensamblaje, calibrado, esterilización) y otros si es aplicable.

6.c.3. Instrucciones detalladas del proceso paso a paso (por ejemplo, comprobaciones de material, tratamientos previos, secuencia de la adición de materias primas, tiempos de mezclado, temperaturas) y otros, si es aplicable.

6.c.4. Instrucciones de todos los controles durante el proceso con sus límites.

6.c.5. En caso necesario, los requisitos de almacenamiento a granel de los productos, incluyendo el envase, el etiquetado y las condiciones especiales de almacenamiento cuando corresponda.

6.c.6. Deben anexarse los registros gráficos de los procesos.

6.c.7. Deben anexarse los rótulos de identificación de las materias primas pesadas y/o medidas, cuando no existiera otro sistema de seguridad equivalente.

6.c.8. Debe ser anexado el rótulo del producto final con un número de partida o lote y fecha de vencimiento.

6.c.9. Cualquier precaución especial que deba tenerse en cuenta.

6.d Orden de Producción

6.d.1 Toda partida o lote de un producto debe ser producido de acuerdo a una orden de producción escrita que contenga las informaciones relevantes de fórmula patrón, incluyendo después, al término de la producción, los siguientes datos:

a) nombre del producto
b) número de partida o lote que está siendo fabricado.
c) los datos y horarios de inicio y término de las diferentes etapas intermedias de la producción.
d) el nombre del operador responsable de las diferentes etapas de producción y de la persona que refrenda esas operaciones.
e) los números de identificación de los materiales usados y la cantidad de cada uno de ellos, incluyendo el número y la cantidad de cualquier material devuelto o reprocesado que haya sido adicionado.
f) los controles en proceso realizados, la rúbrica de la(s) persona(s) que los hayan ejecutado y los resultados obtenidos.
g) el rendimiento obtenido y las observaciones sobre cualquier error significativo del rendimiento esperado.
h) observaciones sobre problemas especiales incluyendo detalles como la autorización firmada para cada alteración de la fórmula de producción o instrucciones de procesamiento.
i) constancia del control de calidad y su resultado. si el lote/partida es rechazado, indicación de su eliminación o empleo.

6.e. Archivo de Registros y Muestras de Referencia

6.e.1. Los registros deben ser mantenidos de modo que permitan un rastreo de las actividades referentes a la producción y al control de calidad de los productos.

6.e.2. Los registros y las muestras de referencia de productos terminados y, cuando fuera necesario, de productos intermedios, deben ser retenidos por un mínimo de un año después del vencimiento del plazo de validez.

CAPITULO 7
CONVENIOS CON TERCEROS

7.1 La producción y el control de calidad por convenios deben ser definidos, mutuamente acordados, con el fin de evitar malentendidos que puedan dar como resultado que un producto, trabajo o análisis sean de calidad insuficiente. Debe existir un convenio escrito entre ambas partes el cual estipule claramente las obligaciones de cada una de ellas. En el convenio debe esclarecerse la forma en que la persona encargada de autorizar la circulación de cada lote /partida de productos destinados a la venta, o de expedir el certificado de análisis, debe cumplir plenamente con sus responsabilidades.

7.2 El acuerdo de fabricación solamente podrá ser efectuado por fabricantes que posean la Autorización de Funcionamiento del Organismo Oficial Competente. El prestador de servicio no podrá transferir a terceros los servicios que le fueron confiados.

CAPITULO 8
MATERIALES

8.1 Todos los materiales recibidos y los productos terminados deben ser colocados en cuarentena inmediatamente después de la recepción o producción, hasta que sean liberados para uso o distribución.

8.2 Todos los materiales deben ser almacenados bajo condiciones adecuadas en forma ordenada para permitir la separación de los lotes y rotación del stock, siguiendo las reglas "el que entra primero, sale primero" y "el primero que vence, sale primero".

8.3 Todos los materiales deben ser recibidos, colocados en cuarentena, muestreados, identificados, analizados en relación al cumplimiento de las especificaciones establecidas, aprobados o reprobados, almacenados, etiquetados y liberados para su uso, de acuerdo con procedimientos escritos.

8.4 Si una entrega de materiales estuviera compuesta de diferentes lotes del proveedor, cada lote deber ser considerado separadamente para muestreo, análisis y liberación.

8.5 En cada recepción, los embalajes conteniendo los materiales deben ser verificados en cuanto a su integridad y a correspondencia entre el pedido y la nota de entrega y la identificación.

8.6 Durante la recepción, si fueran detectados daños causados a los embalajes que puedan afectar adversamente la calidad de los materiales, deben inmediatamente ser comunicados a control de calidad para las investigaciones correspondientes.

8.7 Todos los materiales deben ser muestreados por el control de calidad, a través de sistemas adecuados y confiables. Debe haber constancia del programa de muestreo.

8.a Materias Primas

8.a.1 El elaborador debe poseer especificaciones escritas, aprobadas y acordadas con los proveedores de las materias primas.

8.a.2. Las materias primas solamente deben ser adquiridas de proveedores aprobados por la empresa y los mismos deben constar, cuando sea necesario, en la ficha de especificaciones.

8.a.3 Las materias primas almacenadas deben ser identificadas por lo menos con las siguientes informaciones:

a) nombre y código interno de referencia, cuando es aplicable;
b) el/los número(s) de lote(s) atribuido(s) por el proveedor y el número de registro dado en la recepción;
c) la situación interna de la materia prima, es decir, si está en cuarentena, aprobado, reprobado o devuelto;
d) la fecha de validez y, cuando corresponda, la fecha de elaboración y la fecha de reanálisis;
e) en los embalajes de los cuales fueron retiradas las muestras, esta situación debe estar identificada;
f) debe existir un sistema de identificación, electrónico o manual.

8.a.4 Solamente las materias primas aprobadas por control de calidad y que estén dentro del plazo de validez deben ser utilizadas.

8.a.5 Las materias primas sujetas al régimen especial de control deben ser almacenadas en depósitos o instalaciones cerrados, con acceso restringido.

8.a.6 Las materias primas tóxicas, inflamables, explosivas, corrosivas y radioactivas, deben ser almacenada en áreas separadas y de acceso restringido.

8.b Materiales de Embalaje: Primarios y Secundarios

8.b.1 Los materiales de embalaje no deben tener efecto perjudicial sobre las sustancia y deben asegurar protección adecuada contra influencias externas y una potencial contaminación. Deben estar disponibles especificaciones adecuadas.

8.b.2 Se debe dar especial atención a los materiales impresos. Los mismos deben ser almacenados de manera segura e impedir el acceso no autorizado.

8.b.3 Los materiales de embalaje solamente deben ser adquiridos de proveedores aprobados por la empresa y los mismos deben constar, cuando es necesario, en la ficha de especificaciones.

8.b.4 Todos los materiales de embalaje deben ser muestreados por el Control de Calidad, a través de programas adecuados y confiables. Debe haber constancia del mencionado programa.

8.b.5 Los materiales de embalaje primario o secundario, fuera de uso, deben ser retirados del stock y tal actividad debidamente documentada.

8.b.6 Los materiales de embalaje almacenados deben estar identificados por lo menos con las siguientes informaciones:

a) nombre y código interno de referencia, cuando sea aplicable;
b) el/los número(s) de lote(s) atribuido(s) por el proveedor y el número de registro dado en la recepción;
c) la situación interna del material de embalaje, es decir, si se encuentra en cuarentena, aprobado o reprobado;
d) en los embalajes de los que han sido retiradas muestras, esta situación debe estar identificada.

CAPITULO 9
PRODUCCION

9.1 Toda fabricación de productos así como la manipulación de materiales, la recepción, cuarentena, muestreo, almacenamiento, producción, embalaje, control de calidad y expedición, deberá ser hecha de acuerdo con procedimientos escritos y registrados.

9.2 En caso de que ocurran desvíos de las instrucciones o los procedimientos, los mismos deberán ser aprobados por escrito, por una persona autorizada, con la participación del área de Control de Calidad cuando fuera necesario.

9.3 Deberán ser hechas las conciliaciones de materiales y los rendimientos verificados. Cualquier discrepancia con los límites preestablecidos debe ser informado, investigado y registrado.

9.4 No deben ser llevadas a cabo simultáneamente o consecutivamente en el mismo sector operaciones con productos distintos, a no ser que no haya riesgo de mezcla o contaminación cruzada.

9.5 Durante toda la producción, los materiales, productos a granel, equipamientos principales y áreas en uso, deben estar rotulados e identificados en cuanto al producto, el material en proceso, su concentración (cuando corresponda) y número de lote o partida. Cuando sea aplicable esta indicación se debe también mencionar el estadio de producción.

9.6 El acceso al área de producción debe ser limitado a personas autorizadas.

9.7 Los controles en proceso realizados en las áreas de producción no deben representar ningún riesgo para la calidad del producto.

9.8 La contaminación cruzada deberá ser minimizada a través de procedimientos adecuados o medidas de organización, tales como:

a) producción en áreas separadas con un sistema de aire independiente, o en ciclos (separación en el tiempo), acompañados de procesos de limpieza validados.
b) utilización de cámaras de aire apropiadas, diferencias de presión o extracción de aire, cuando sea aplicable.
c) utilización de ropas protectoras en las áreas donde estuvieran siendo procesados productos que representen riesgo especial de contaminación cruzada.
d) utilización de procedimientos de limpieza o decontaminación validados.
e) adopción de un sistema de producción cerrado.
f) utilización de pruebas de detección de residuos.

g) utilización de rótulos indicando el estado de limpieza en las áreas y equipamientos

9.9 Durante el procedimiento de embalaje, se deberá evitar el riesgo de confusiones o sustituciones de productos diferentes o de lotes o partidas distintos de un mismo producto, mediante la separación de las líneas.

9.10 Las líneas de embalaje deben ser verificadas , antes del inicio de la operaciones, mediante una inspección registrada en relación a la ausencia de materiales remanentes de partidas o lotes de productos anteriores.

9.11 El nombre y el número de partida o lote del producto en proceso deben estar indicado en cada estadio o línea de embalaje.

9.12 El control en proceso del producto durante el embalaje debe incluir por lo menos la verificación de los siguientes ítems:

a) aspecto general de los embalajes.
b) si los embalajes están completos.
c) si están siendo utilizados los productos y los materiales de embalaje correctos.
d) si las inscripciones están correctas.
e) el funcionamiento adecuado de los monitores de proceso de la línea de embalaje.

9.13 Después de la terminación de cada operación, todo material de embalaje marcado con códigos de lote/partida que no fueran utilizados debe ser destruido, y esta operación debe ser registrada. La devolución al stock de los materiales impresos no codificados debe ser hecha a través de procedimientos escritos.

9.14 Agua

9.14.1 El fabricante deberá utilizar para sus instalaciones agua potable como fuente de abastecimiento, para limpieza en general y para procesos de purificación

9.14.2 Todo proceso de obtención de agua purificada debe ser eficaz, con buenas instalaciones, con el fin de asegurar un elevado estándar de calidad físico-química y microbiológica

9.14.3 El fabricante deberá proceder periódicamente a la evaluación físico-química y microbiológica del agua de abastecimiento y de aquellas resultantes de los procesos de purificación, utilizadas en la formulación de los productos.

9.14.4 Los parámetros de calidad de agua potable y de aquellas resultantes de procesos de purificación deberán ser los establecidos en normas oficialmente aceptadas.

9.a Procedimientos de Pesaje y Medida.

9.a.1 Las balanzas y recipientes de medida deben ser calibrados periódicamente y las balanzas controladas oficialmente de manera regular. Estos procedimientos deben estar registrados.

9.a.2 Los recipientes de pesaje y medida, cuando fueran reutilizados, deben ser limpios y libres de identificaciones anteriores.

9.a.3 Después del pesaje o medida los materiales deben ser etiquetados inmediatamente a fin de evitar confusiones.

9.a.4 Esta etiqueta debe contener:

a) nombre del insumo;
b) número de la partida del insumo;
c) nombre del producto al que se destina el insumo.
d) número de la partida/lote del producto;
e) cantidad que fue pesada o medida;
f) peso bruto;
g) firma de quién pesó y quién verificó.

9.a.5 Los materiales pesados o medidos para cada lote/partida de producto deben estar separados físicamente.

9.a.6 Debe existir un sistema para minimizar la contaminación cruzada durante el pesaje o medida.

CAPÍTULO 10
PRODUCTOS TERMINADOS

10.1 Todos los productos terminados deben ser colocados en cuarentena inmediatamente después de ser recibidos o producidos hasta que sean liberados para uso o distribución.

10.2 Todos los productos terminados deben ser almacenados en condiciones adecuadas y de forma ordenada para permitir la separación de las partidas o lotes y la rotación de stock obedeciendo las reglas "primero que entra, primero que sale" y "primero que vence, primero que sale".

10.3 Todos los productos terminados deben ser recibidos colocados en cuarentena, muestreados, identificados, testados en relación al cumplimiento de las especificaciones establecidas aprobados o reprobados, almacenados , rotulados, y destinados para uso de acuerdo con procedimientos escritos.

10.4 Debe ser mantenido un sistema de registro para la entrada y para el stock de cada lote/ partida y producto terminado, existiendo inventarios periódicos.

10.5 Los productos terminados sujetos a regímenes especiales de control deben ser almacenados en depósitos o instalaciones cerradas, con acceso restringido.

10.6 Almacenamiento y distribución.

10.6.1 Solamente deben estar almacenados productos terminados dentro de su fecha de validez.
Los productos terminados con fecha de validez vencida deben ser retirados del almacenamiento y destruidos posteriormente. Estos procesos deben estar registrados.

10.6.2 Debe haber una política de la empresa con relación a los productos terminados almacenados, con fecha de validez próxima al vencimiento.

10.6.3 El sistema de distribución debe funcionar de manera que sean expedidos primero los lotes/partidas más antiguos.

10.6.4 Las condiciones de almacenamiento, expedición y distribución (temperatura, humedad, luminosidad) deben ser compatibles con las requeridas por el producto y coincidir con las indicadas en el rótulo del mismo.

10.6.5 En el caso de productos que necesiten condiciones especiales de almacenamiento (temperatura y/o humedad controlada) deben existir áreas equipadas para mantener esas condiciones, con los correspondientes registros.

10.6.6 Se deben mantener registros de distribución de cada partida o lote de producto terminado de manera de facilitar, si fuera necesario, el retiro de lote/partidas del mercado, de acuerdo con procedimientos escritos. Los registros deben contener, como mínimo, el nombre y la dirección del destinatario; número de la partida o lote, cantidad y fecha de expedición.

CAPÍTULO 11
CONTROL DE CALIDAD

11.1 La función del Control de Calidad no está limitada a las operaciones de laboratorio, que debe abarcar todas las actividades y decisiones que puedan afectar la calidad del producto.

11.2 Todo fabricante debe disponer de un responsable independiente para el control de calidad quién debe reportar directamente a la administración superior de la empresa.

11.3 Las principales atribuciones del control de calidad son:

I) Aprobar:
a) especificaciones y métodos de ensayo para materias primas, productos intermediarios, materiales de embalaje y productos terminados.
b) especificaciones y metodologías analíticas para los controles en proceso;
c) procedimientos de muestreo.
d) procedimientos referentes a medidas sanitarias y de higiene;
e) otras instrucciones relacionadas con la calidad del producto.

II) Ser responsable por la aprobación o rechazo de materias primas, materiales de embalaje, productos terminados y de ser necesario de productos intermediarios.

11.4 Todo fabricante debe disponer de un laboratorio de control, propio o de terceros, con personal suficiente, calificado y equipado para realizar todas las pruebas de control de calidad necesaria. Las pruebas deben ser ejecutadas de acuerdo con procedimientos escritos y validados. Los instrumentos deben ser calibrados a intervalos adecuados y los reactivos deben ser de la calidad apropiada.

11.5 El personal de control de calidad debe tener libre acceso a las áreas de producción para realizar muestreos y verificaciones.

11.6 El sector vinculado al control de calidad debe tener disponible la siguiente documentación:
a) especificaciones;
b) procedimientos de muestreo;
c) métodos de análisis y registro (incluyendo hojas analíticas, cuaderno u otra forma de anotaciones);
d) boletines y/o certificados analíticos, conteniendo como mínimo la siguiente información:
d.1) el nombre del material o producto y, cuando corresponda, de la forma farmacéutica.
d.2) el número del lote/partida y, cuando corresponda, el nombre del fabricante y/o del proveedor.
d.3) referencias a las especificaciones y procedimientos de análisis pertinentes.
d.4) los resultados de los análisis, incluyendo observaciones, cálculos y referencia de las especificaciones (límites).
d.5) las fechas de los análisis.
d.6) las firmas y aclaración de firmas de las personas que efectuaron los análisis.
d.7) las firmas y aclaración de firmas de las personas que verificaron los análisis y los cálculos, cuando corresponda.
d.8) una indicación clara de la autorización o rechazo (o alguna otra disposición sobre la condición del material o producto) y la

fecha, la firma y aclaración de firma de la persona designada como responsable.
e) registros de monitoreo ambiental (cuando sea especificado);
f) registros de validación de métodos, cuando sea aplicable;
g) procedimientos y registro de calibración de instrumentos y manutención de equipamientos.

11.7 Cualquier documentación de Control de Calidad relativa a los registros de una partida/lote, debe ser mantenida por un año después de la expiración de la fecha de validez de la partida/lote.

11.8 El muestreo debe ser hecho de acuerdo con los procedimientos escritos, aprobados, y que describan:

a) el método o criterio de muestreo;
b) el equipamiento a ser usado para el muestreo y/o de protección individual, cuando sea necesario;
c) tamaño del muestreo;
d) instrucciones para cualquier subdivisión requerida de la muestra;
e) el tipo y la condición de embalaje a ser usado para poner la muestra;
f) la identificación de los volúmenes de las muestras;
g) cualquier precaución especial a ser observada, especialmente con relación al muestreo de productos estériles o nocivos.
h) instrucciones para la limpieza y almacenamiento de los equipamientos del muestreo;
i) la condición de almacenamiento de las muestras;
j) destino de restos del muestreo.

11.9 Las muestras de retención para referencia futura deberán:
a) poseer etiqueta identificando su contenido, número de lote/partida, fecha de muestreo y número de análisis;
b) tener cantidad suficiente para permitir, como mínimo, dos reanálisis completos;
c) las muestras del producto terminado deberán, ser mantenidas en el embalaje final de venta y almacenadas en las condiciones especificadas por el fabricante;
d) cuando el producto terminado tuviera presentaciones en cantidades y/o volúmenes grandes y/o a granel, la muestra de retención deberá ser no menor a 100 ml o 100 g y deberá ser mantenida en embalajes con las mismas características de los del mercado, almacenadas en las condiciones especificadas por el fabricante

CAPITULO 12
ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

12.1 Deberá establecerse un programa escrito de estudio de estabilidad para los productos, usándose agendas y métodos analíticos indicadores de estabilidad.

12.2 Las muestras deberán ser conservadas en su embalaje final u otro con las mismas características de los del mercado, a temperatura ambiente o a la temperatura recomendada, o deberán realizarse estudios de estabilidad acelerada.

CAPITULO 13
AUTO-INSPECCION Y AUDITORIA DE CALIDAD

13.1 Deberán realizarse auto-inspecciones periódicas para la verificación del cumplimiento de las BPF, en todos los aspectos de la producción y de control de calidad.

13.2 El programa de auto-inspección debe estar proyectado para detectar cualquier desvío de la implementación de las BPF y para recomendar acciones correctivas adecuadas.

13.3 El fabricante deberá designar un equipo para conducir la auto-inspección, formada por funcionarios internos o personas externas, peritos en su área, familiarizados con las BPF.

13.4 La frecuencia de las auto-inspecciones dependerá de las necesidades de la empresa. Los procedimientos y registros para la auto-inspección tendrán que estar documentados y deberá seguirse el programa de ejecución.

13.5 Las conclusiones del informe de la auto-inspección deberán incluir: los resultados de la auto-inspección, las evaluaciones y conclusiones, las acciones correctivas recomendadas.

13.6 Las auto-inspecciones podrán ser complementadas con auditorias de calidad, que consisten en examen y evaluación de todo o parte de un sistema, con el objetivo específico de perfeccionarlo.

13.7 La auditoria de calidad podrá ser realizada por especialistas externos, independientes, o por un equipo designado por la administración.

13.8 La auditoria de calidad deberá ser extendida a los proveedores y a los terceristas.

CAPITULO 14
RECLAMACIONES Y DESVÍOS DE LA CALIDAD

14.1 El fabricante deberá mantener instrucciones escritas para tratar los reclamos y desvíos referentes a la calidad de los productos.

14.2 Todas las acciones necesarias deben ser tomadas rápidamente y los reclamos deben ser investigados por completo y registrados.

14.3 El fabricante debe tener un sistema que permita investigar todos los productos que puedan haber sido afectados por un error repetitivo o una falla en los procedimientos de la empresa.

14.4 Todo reclamo referente a desvíos en la calidad de un producto debe ser registrado e investigado. El responsable por el control de calidad debe ser involucrado en el estudio de tales problemas y los registros deben incluir , como mínimo, las siguientes informaciones: nombre del producto; número de la partida/lote; nombre de la persona que efectúa el reclamo; motivo del reclamo; repuesta.

14.5 Todas las decisiones y medidas tomadas como resultante de un reclamo deben ser registradas, firmadas, fechadas y anexadas a los correspondientes registros de la partida/lote.

CAPITULO 15
RECOLECCION DE PRODUCTOS DEL MERCADO

15.1 Deben existir procedimientos escritos apropiados y actualizados para recoger productos del mercado.

15.2 Los datos contenidos en los registros de distribución deben ser de fácil acceso para el personal responsable de la recolección.

15.3 Los productos recolectados deben ser identificados y almacenados en áreas separadas y seguras mientras aguardan la decisión sobre su destino.

15.4 Las autoridades competentes de todos los países, para los cuales haya sido enviado un producto, deberán ser inmediatamente informadas de cualquier decisión de recolección de productos bajo sospecha de desvío de calidad.

CAPITULO 16
MATERIALES Y PRODUCTOS REPROBADOS

16.1 El fabricante debe tener procedimientos escritos relativos a la manipulación de materiales reprobados, sean materias primas, materiales de embalaje o productos terminados.

16.2 Los materiales y productos reprobados deben ser visiblemente identificados como tales y almacenados en forma controlada, mientras aguardan su destrucción, reprocesamiento o devolución a los proveedores.

CAPITULO 17
DEVOLUCIONES

17.1 Los productos devueltos por el mercado y que se encuentren dentro del plazo de validez, deberán ser reanalizados y conforme a los datos informados por el responsable del control de calidad, teniendo en cuenta la naturaleza del producto, las condiciones de almacenaje exigidas, sus condiciones e historia, el tiempo transcurrido desde el envío al mercado, sufrirán los siguientes tratamientos:

a) destrucción;
b) reprocesamiento;
c) reembalaje;
d) incorporación en otro granel de partida o lote siguiente.

17.2 Cualquier decisión adoptada referente a devolución, deberá ser registrada y aprobada por personal autorizado y la documentación anexada a los registros de la partida o lote.

17.3 Los productos devueltos con su plazo de validez vencido deben ser destruidos y su procedimiento registrado.

REPUBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY
MINISTERIO DE GANADERIA, AGRICULTURA Y PESCA

Dirección General Servicios Ganaderos

Montevideo, 3 de mayo de 2011

DGSG/Nº 48/2011

VISTO: la gestión promovida por la División Laboratorios Veterinarios Miguel C. Rubino, relativa a la incorporación de la Norma de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) aprobada por el Comité de Armonización de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET) en el marco de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE);

RESULTANDO: I) la norma técnica de referencia fue armonizada y aprobada por los países de América Latina y el Caribe en la Reunión de Mérida, Méjico en el año 2002 e incorporada paulatinamente a los países de la región hasta el presente;

II) el Decreto Nº 160/997 de fecha 21 de mayo de 1997, incorpora al ordenamiento jurídico nacional, la reglamentación MERCOSUR, relativa a la fabricación, manipulación, fraccionamiento, comercialización, importación y exportación de Productos Veterinarios, siendo la Dirección General de Servicios Ganaderos del Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca, el órgano competente para el control de cumplimiento de dicha norma;

III) asimismo, es competencia de la Dirección General de Servicios Ganaderos, a través de la División Laboratorios Veterinarios Miguel C. Rubino (DILAVE), el registro y control de productos veterinarios, habilitación de establecimientos, así como también, la autorización y control de importaciones y exportaciones de dichos productos, de acuerdo a lo dispuesto por el Decreto Nº 24/998 de fecha 28 de enero de 1998;

CONSIDERANDO: I) conveniente, a fin de obtener y mantener el registro de productos veterinarios fabricados e importados en el país, disponer cuando las circunstancias lo requieran, inspecciones en los establecimientos de fabricación en el país de origen, a efectos de evaluar las condiciones de producción previstas en el Marco Regulatorio de Productos Veterinarios MERCOSUR, adoptado en Uruguay por el Decreto 160/997 de fecha 21 de mayo de 1997 y el cumplimiento de la Norma de Buenas Prácticas de Fabricación, aprobada por la presente resolución;

ATENTO: a lo precedentemente expuesto, a lo dispuesto por la Ley Nº 3.606 de fecha 13 de abril de1910 y sus modificativas; Decreto Nº 160/997 de fecha 21 de mayo de 1997; las normas y recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud del año 1992, y Decreto Nº 24/998 de fecha 28 de enero de 1998;

LA DIRECCIÓN GENERAL DE SERVICIOS GANADEROS
RESUELVE:

1º- Apruébase la Norma Técnica de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), cuyo texto se adjunta y forma parte integrante de la presente Resolución.

2º- Las empresas, tendrán un plazo de 1 (un) año a partir de la entrada en vigencia de la presente Resolución, para presentar el plan de adecuación de acuerdo a lo previsto en la Norma Técnica que se aprueba, y 3 años para la conclusión y cumplimiento de lo dispuesto en la misma.

3º- La División Laboratorios Veterinarios Miguel C. Rubino (DILAVE) podrá realizar inspecciones en los establecimientos de fabricación de productos veterinarios en el país de origen, a fin de evaluar las condiciones de producción, en cumplimiento de lo establecido en el Decreto Nº 160/997 de fecha 21 de mayo de 1997 y en la norma técnica aprobada por la presente resolución.

Las inspecciones se realizarán, cuando las circunstancias lo requieran, a efectos del registro, mantenimiento y renovación del producto, siendo los gastos de cargo del establecimiento solicitante o del titular del registro del producto.

4º- El incumplimiento de lo dispuesto en la presente Resolución, dará lugar a la aplicación de los artículos 262 y 285 de la ley Nº 16.736 de fecha 5 de enero de 1996.

5º- Comuníquese a las Divisiones Sanidad Animal, Industria Animal, DI.CO.SE y DI.LA.VE, y a todas las dependencias de la DGSG de Montevideo e Interior del país.

6º- Comuníquese a los interesados.

7º- Publíquese en el Diario Oficial y en la Página Web del MGAP.

8º- Publíquese, difúndase, etc.

Dr. Francisco Muzio
Director General