



ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

Disposición 6967/2022

DI-2022-6967-APN-ANMAT#MS

Ciudad de Buenos Aires, 29/08/2022

VISTO la Ley 16.463 y sus normas complementarias, el Decreto N° 1490 del 20 de agosto de 1992 y sus modificatorios, las Disposiciones ANMAT Nros. 7667 del 3 de diciembre de 2010, 3602 del 13 de abril de 2018 y su modificatoria 3827 del 19 de abril de 2018 y el expediente EX-2021-102156924- -APN-DFYGR#ANMAT; y

CONSIDERANDO:

Que la calidad microbiológica de los productos farmacéuticos contribuye a la seguridad e inocuidad de los mismos, debido a que evidencia el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.

Que estos productos pueden llegar a ser vehículo de microorganismos objetables, tanto por ser patógenos, como por provocar alteración de productos, o por ser indicadores de calidad higiénica deficiente.

Que su control debe cumplimentar normas establecidas por esta Administración Nacional.

Que en este sentido, los límites microbiológicos para productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles, de acuerdo con la vía de administración, actualmente vigentes, fueron establecidos por la Disposición ANMAT N° 7667/10 que derogó la Disposición 7352/99.

Que la experiencia acumulada a través de la aplicación de las citadas normas y los avances de la ciencia han evidenciado la necesidad de actualizar dichos lineamientos.

Que en consecuencia resulta necesario fijar límites de aceptabilidad para el Control Microbiológico de productos farmacéuticos con el fin de garantizar su inocuidad y estabilidad desde el punto de vista microbiano, de forma tal que los mismos se encuentren armonizados con las principales legislaciones internacionales.

Que frente al registro sanitario se destaca la necesidad de complementar y actualizar lo indicado en las guías de evaluación para la inscripción en el registro de especialidades medicinales sobre la base de la experiencia adquirida, con el objetivo de dar mayor transparencia, eficacia y agilidad a los procedimientos administrativos involucrados, respecto a la documentación que respalda el control microbiológico del producto, y en todo su ciclo de vida.



Que con el advenimiento de nuevas tecnologías en el ámbito de la microbiología han surgido métodos de control alternativos a los tradicionales que requieren procesos de validación para su implementación sobre productos farmacéuticos.

Que los métodos microbiológicos alternativos o rápidos pueden utilizar diferentes tecnologías de instrumentación (equipos) y aplicaciones informáticas (“software”) para gestionar los ensayos y el análisis de datos y que en un contexto internacional, estos han sido incorporados con cierto éxito a la industria farmacéutica de otros países, encontrándose la necesidad de establecer lineamientos armonizados para su validación y consecuente aplicación, en concordancia con la bibliografía internacionalmente reconocida sobre el tema.

Que, como consecuencia de los avances en términos de las Buenas Prácticas de Manufactura, y dadas las consultas y solicitudes para abordar un esquema simplificado y racional respecto de la frecuencia y alcance del control microbiológico de productos farmacéuticos, se hace necesario establecer los lineamientos para aplicación de estos nuevos esquemas analíticos y que dichos lineamientos se encuadran dentro de los criterios indicados en las guías del “Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés)” más específicamente en la guía ICH Q6.

Que tal como surge del IF-2022-84655875-APN-INAME#ANMAT la presente norma fue sometida a la opinión pública.

Que el Instituto Nacional de Medicamentos, la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo, y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º — Las empresas que elaboren y/o importen productos farmacéuticos deberán cumplir con el Control Microbiológico de acuerdo con los límites de aceptabilidad que se establecen por el ANEXO I (IF-2022-81022100-APN-INAME#ANMAT), de la presente Disposición.

ARTÍCULO 2º — La toma de muestra para los ensayos microbiológicos debe realizarse siguiendo los lineamientos de buenas prácticas de muestreo establecidos en la Disposición ANMAT Nº 3602/2018 (t.o 3827/2018), o la normativa que en un futuro la reemplace o complemente.

ARTÍCULO 3º — Para el control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles, ya sean métodos tradicionales o alternativos, se debe emplear una cantidad de muestra no menor a 10 g o 10 mL. Para líquidos o sólidos en forma de aerosol, la muestra no debe ser menor a 10 envases y para parches transdérmicos se deben utilizar no menos de 10 unidades.



Para el caso de cantidades pequeñas de materias primas (graneles \leq 1000 g o 1000 mL) la cantidad analizada puede ser el 1 % de la partida, a menos que se justifique y la Autoridad Sanitaria autorice una cantidad menor.

Para el caso de lotes extremadamente pequeños de producto terminado no obligatoriamente estériles (lotes \leq 1000 g o 1000 mL) o lotes menores a 200 unidades, la cantidad analizada puede ser el 1 % de la partida, a menos que se justifique y la Autoridad Sanitaria autorice una cantidad menor.

Para el control microbiológico de productos estériles, ya sean métodos tradicionales o alternativos, se deberán utilizar no menos que las cantidades indicadas en el ANEXO II (IF-2022-81023365-APN-INAME#ANMAT) que forma parte de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º — Establécense los límites microbiológicos para los productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles, de acuerdo con la vía de administración, de conformidad con los criterios establecidos en el ANEXO I, que forma parte integrante de la presente Disposición. Asimismo, quedan establecidos los lineamientos metodológicos indicados en la Farmacopea Argentina, versión vigente, tanto para productos estériles, como no obligatoriamente estériles, habida cuenta los capítulos correspondientes a “Métodos Generales de Análisis”.

ARTÍCULO 5º — Los laboratorios deberán realizar la investigación de todo microorganismo objetable para evaluar su relevancia en función de la vía de administración, la naturaleza del producto y los pacientes a los cuales está destinado, como parte de las buenas prácticas de control. Además, puede ser necesario el estudio complementario de otros microorganismos de acuerdo con las particularidades del producto.

ARTÍCULO 6º — Establécense los criterios de aceptación microbiológicos para los ensayos de eficacia antimicrobiana de conservantes, de conformidad con los criterios establecidos en el ANEXO III (IF-2022-81024522-APN-INAME#ANMAT), que forma parte integrante de la presente Disposición, según los lineamientos metodológicos establecidos en la Farmacopea Argentina, versión vigente.

ARTÍCULO 7º — Las empresas que elaboren y/o importen productos farmacéuticos deberán presentar para el registro del producto, de acuerdo con los Artículos 3º y 5º del Decreto 150/1992 o la normativa que en un futuro la reemplace o complemente, la metodología detallada y específica de los métodos de control microbiológico. Las empresas además deben presentar el ensayo de aptitud y parámetros de validez (ensayos preliminares) que avalen las metodologías específicas detalladas. Estos procedimientos deberán presentarse, también, en las tramitaciones de producto para nuevas formas farmacéuticas, nuevas concentraciones o cuando exista un cambio significativo en la composición o control del producto.

ARTÍCULO 8º — Los laboratorios titulares deberán presentar el ensayo de eficacia antimicrobiana de conservantes, para las tramitaciones enunciadas en el Artículo 7º de la presente Disposición, cuando corresponda, según los criterios especificados en la presente Disposición (ANEXO III).

ARTÍCULO 9º — Quedan exceptuados del Artículo 6º de esta Disposición las preparaciones acuosas multidosis sin conservantes. Estas formulaciones deberán cumplir con el ensayo de esterilidad y con lo expuesto en el Artículo 10º de la presente Disposición.



ARTÍCULO 10° — Los productos farmacéuticos de base acuosa multidosis libres de conservantes deben elaborarse en envases adecuados que garanticen su conservación, minimizando los riesgos de contaminación microbiana; tales como los sprays nasales de Cloruro de Sodio libres de conservantes, los cuales deben ser estériles. Los elaboradores y/o importadores de estos productos deben documentar y presentar las evidencias de integridad del envase frente a microorganismos en ensayos de desafío microbiano.

ARTÍCULO 11° — Para los ensayos microbiológicos se podrán implementar y utilizar métodos alternativos a los compendiados, siempre y cuando hayan sido validados y contrastados frente a los métodos tradicionales. Ante cualquier disputa que pueda ocurrir por cualquier razón, sólo el resultado obtenido utilizando un método convencional es concluyente frente a la Autoridad Sanitaria.

ARTÍCULO 12° — Adóptase la guía de validación de métodos microbiológicos alternativos descripta en el ANEXO IV (IF-2022-81024955-APN-INAME#ANMAT) de la presente Disposición.

ARTÍCULO 13° — Los laboratorios que implementen métodos microbiológicos alternativos para los productos ya registrados, deberán presentar frente a esta Administración el trámite indicando como motivo “Cambio de Método de Control”, descripción “Implementación de Método Microbiológico Alternativo”, por mesa de entradas para caratulación en Sistema De Gestión Electrónica (ANMA00145, “Modificaciones de Especialidades Medicinales”) o el sistema que en un futuro lo reemplace. Dentro de la documentación a presentar, se debe incluir su correspondiente validación (según el método seleccionado), el análisis de riesgo junto con la documentación de la gestión de cambios y la documentación de requerimientos de usuario (URS) de dicha implementación. Los expedientes deberán ser tramitados en la sede INAME, dirigidos a la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR). Luego de la evaluación exhaustiva de dicha documentación la DFYGR emitirá un Dictamen, el cual será notificado mediante Trámites a Distancia (TAD) o la plataforma que en un futuro la reemplace.

ARTÍCULO 14°— Los laboratorios titulares de especialidades medicinales podrán solicitar frente a esta Administración la reducción de ensayos para el control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles según los árboles de decisiones que se presentan en el ANEXO V (IF-2022-81025201-APN-INAME#ANMAT) que forma parte de la presente Disposición. La solicitud deberá tramitarse indicando como motivo “Cambio de frecuencia de control microbiológico”, por mesa de entradas INAME para caratulación en Sistema De Gestión Electrónica (ANMA00145, “Modificaciones de Especialidades Medicinales”) o el sistema que en un futuro lo reemplace. Dicha solicitud deberá estar acompañada de la justificación pertinente y el análisis de riesgo detallado basado en un historial de reducida contaminación microbiana y/o conocida actividad antimicrobiana del producto. Deberá realizarse una exhaustiva evaluación de todas las etapas de producción para cada especialidad medicinal de manera individual. El trámite deberá contener la documentación que se enuncia en el ANEXO VI (IF-2022-81025521-APN-INAME#ANMAT) de la presente Disposición. Los expedientes deberán ser tramitados en la sede INAME, dirigidos a la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR). Luego de la evaluación exhaustiva de dicha documentación la DFYGR emitirá un Dictamen, el cual será notificado mediante Trámites a Distancia (TAD) o la plataforma que en un futuro la reemplace.

ARTÍCULO 15°— La solicitud de reducción de ensayos microbiológicos aplicada a producto terminado, deberá estar acompañada de un plan de frecuencia de análisis de realización de controles microbiológicos, con



periodicidad anual.

ARTÍCULO 16º — La autorización para la reducción de los ensayos de control microbiológico queda supeditada a la evaluación de la documentación aportada, de acuerdo con lo dispuesto en el Artículo 14º, como así también al análisis de riesgo a raíz de las inspecciones de buenas prácticas de fabricación y control. Sin perjuicio de lo mencionado en la presente Disposición, los laboratorios autorizados para implementar la reducción de los ensayos de control microbiológico, deberán presentar informes trienales frente a la Autoridad Sanitaria para una evaluación periódica del estado de situación. Los expedientes deberán ser tramitados en el INAME, dirigidos a la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR), como “Notificaciones y Declaraciones de Especialidades Medicinales”, motivo “Informe de control microbiológico bajo esquema reducido de análisis”, iniciados en mesa de entradas para caratulación en Sistema De Gestión Electrónica (ANMA00146) o el sistema que en un futuro lo reemplace.

ARTÍCULO 17º —El alcance de la reducción de ensayos microbiológicos del Artículo 14º de la presente Disposición involucra a los productos farmacéuticos con actividades de agua (aw) menor a 0.6, a 25°C, tales como: formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidos oleosos. Como ser comprimidos, cápsulas duras, cápsulas blandas, óvulos, polvos, granulados, pomadas, ungüentos y supositorios rectales. Las vías de administración consideradas para la solicitud de reducción de ensayos para control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles serán: oral, tópica, vaginal y rectal. Quedan exceptuadas las preparaciones acuosas para uso oral y los productos farmacéuticos que se administren por las siguientes vías: inhalatoria, oromucosal, gingival, nasal y auricular.

ARTÍCULO 18º — Los lotes en los que se aplique la reducción de ensayos microbiológicos deberán estar claramente identificados y diferenciados de los lotes que sí tuvieron el análisis de control microbiológico completo. Estos lotes deberán tener en sus correspondientes certificados de análisis de producto terminado la siguiente leyenda “lote liberado con reducción de ensayos microbiológicos”.

ARTÍCULO 19º — De existir algún cambio en el proceso de producción del medicamento, ya sea: de proveedor, de fabricación o síntesis de las materias primas, de formulación, cambio de equipos, de procesos, de elaborador, de titularidad, suspensión de comercialización, o alguna variación que represente un riesgo, queda suspendida la reducción de ensayos microbiológicos y el regulado deberá automáticamente retomar el análisis lote a lote. Asimismo, se deberá notificar a la Autoridad Reguladora bajo el esquema de trámite enunciado en el Artículo 16º de la presente Disposición.

Para volver a restablecer la liberación de lotes por reducción de ensayos microbiológicos se deberá realizar nuevamente la solicitud frente a la Autoridad Sanitaria con los cambios efectuados.

ARTÍCULO 20º — Frente a la confirmación de un desvío de calidad microbiológica de un producto analizado mediante el esquema de reducción de ensayos para control microbiológico de productos no obligatoriamente estériles, se deberá retomar el control lote a lote, tanto para el producto en cuestión como también para todos los productos que estén relacionados con la causa raíz del problema. El regulado podrá presentar un nuevo análisis de riesgo detallado ante la Autoridad Sanitaria y se evaluará si cumple con las condiciones necesarias para la reimplementación de la reducción de ensayos microbiológicos, habiéndose adoptado las acciones preventivas y correctivas necesarias. La notificación a la Autoridad Sanitaria deberá realizarse según lo detallado en el Artículo 14º de la presente Disposición.



ARTÍCULO 21º — De ser requerido por la Autoridad Sanitaria, se deberá presentar toda documentación adicional, a las mencionadas en los artículos de la presente Disposición, que la Autoridad considere pertinente para complementar la evaluación de los trámites solicitados.

ARTÍCULO 22º — Derógase la Disposición (ANMAT) Nº 7667/2010.

ARTÍCULO 23º — El incumplimiento de la presente Disposición hará pasible a los infractores de las sanciones previstas en la Ley 16.463 y en el Decreto Nº 341/1992.

ARTÍCULO 24º — La presente Disposición entrará en vigencia a los TREINTA (30) días corridos, contados a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTÍCULO 25º — Regístrese. Comuníquese a las Cámaras y Entidades Profesionales correspondientes y a quienes corresponda. Comuníquese al Instituto Nacional de Medicamentos, y sus Direcciones, y a la Dirección de Relaciones Institucionales, a sus efectos. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese.

Manuel Limeres

NOTA: El/los Anexo/s que integra/n este(a) Disposición se publican en la edición web del BORA
-www.boletinoficial.gob.ar-

e. 31/08/2022 N° 68110/22 v. 31/08/2022

Fecha de publicación 31/08/2022

