



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-102156924- -APN-DFYGR#ANMAT

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 N° 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 4° — 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 5° — 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 6° — 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 7° — Las empresas que elaboren y/o importen productos farmacéuticos deberán presentar para el registro del producto, de acuerdo con los Artículos 3° y 5° 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 8° — Los laboratorios titulares deberán presentar el ensayo de eficacia antimicrobiana de conservantes, para las tramitaciones enunciadas en el Artículo 7° de la presente Disposición, cuando corresponda, según los criterios especificados en la presente Disposición (ANEXO III).

ARTÍCULO 9° — Quedan exceptuados del Artículo 6° 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 10° 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 16° — 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 14°, 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 17° —El alcance de la reducción de ensayos microbiológicos del Artículo 14° de la presente Disposición involucra a los productos farmacéuticos con actividades de agua (a_w) 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 18° — 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 19° — 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 16° 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 20° — 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 14° de la presente Disposición.

ARTÍCULO 21° — 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 22° — Derógase la Disposición (ANMAT) N° 7667/2010.

ARTÍCULO 23° — El incumplimiento de la presente Disposición hará pasible a los infractores de las sanciones previstas en la Ley 16.463 y en el Decreto N° 341/1992.

ARTÍCULO 24° — 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 25° — 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.

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.08.29 13:01:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.29 13:02:10 -03:00

ANEXO I

Tabla 1. Límites de aceptabilidad para productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles

| Vía de Administración | Recuento de microorganismos aerobios totales (ufc/g ó mL) | Recuento combinado de hongos filamentosos y levaduras (ufc/g ó mL) | Microorganismos específicos (1 g ó mL) |
|---|---|--|---|
| Inhalatoria (excepto Soluciones Fisiológicas para nebulizar) | 10^2 | 10^1 | Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ausencia de bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis Ausencia de Complejo <i>Burkholderia cepacea</i> . |
| Oromucosal | 10^2 | 10^1 | Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ausencia de Complejo <i>Burkholderia cepacea</i> |
| Gingival | | | |
| Nasal | | | |
| Auricular/ótica | | | |
| Cutánea (*) | 10^2 | 10^1 | Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Parches transdérmicos (límites para un parche incluyendo la capa adhesiva y el soporte) | | | |
| Vaginal | 10^2 | 10^1 | Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ausencia de <i>Candida albicans</i> |
| Preparaciones acuosas para uso oral | 10^2 | 10^1 | Ausencia de <i>Escherichia coli</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Ausencia de Complejo <i>Burkholderia cepacea</i> |
| Preparaciones no acuosas para uso oral | 10^3 | 10^2 | Ausencia de <i>Escherichia coli</i> |
| Rectal | 10^3 | 10^2 | - |

* Para preparaciones acuosas para vía de administración cutánea, investigar la Ausencia de Complejo *Burkholderia cepacea*

1. Cuando se indica un criterio de aceptación para la calidad microbiológica, interpretar de la siguiente manera:

- 10^1 UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 20
- 10^2 UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 200
- 10^3 UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 2000.

2. Entiéndase que cuando se indica ausencia del complejo *Burkholderia cepacia* el desarrollo de alguna de las distintas cepas que componen el complejo deriva en un incumplimiento de la muestra analizada.

3. Los medios de cultivo selectivos para el complejo de *Burkholderia cepacia* (cBc) podrán prepararse utilizando formulaciones comerciales, de acuerdo con las indicaciones del fabricante, o a partir de sus componentes individuales. La composición recomendada se detalla en la tabla 2. Se podrán utilizar otros medios de cultivo siempre que se pueda demostrar la aptitud para la investigación de cBc.

Tabla 2. Composición del medio de cultivo recomendado para la investigación del complejo *Burkholderia cepacea*

| | |
|------------------------|-----------|
| Peptona de caseína | 10,00 g. |
| Lactosa | 10,00 g. |
| Sacarosa | 10,00 g. |
| Cloruro de sodio | 5,00 g. |
| Extracto de levadura | 1,50 g. |
| Rojo de fenol | 0,08 g. |
| Gentamicina | 10,00 mg. |
| Vancomicina | 2,50 mg. |
| Cristal violeta | 2,00 mg. |
| Polimixina B | 600 000 U |
| Agar | 14,00 g. |
| Agua purificada c.s.p. | 1.000 ml. |

4. Cuando se prepara el medio a partir de sus ingredientes individuales, primero se deben preparar los componentes base sin los antibióticos, se debe corroborar la completa solubilidad de los colorantes (rojo fenol y cristal violeta) para evitar la precipitación. Ajustar el pH para que luego de la esterilización el pH final sea de $6,8 \pm 0,3$ a 25 °C. Esterilizar en autoclave usando un ciclo validado. Enfriar el medio base a 45 °C–50 °C y agregar una solución al 1% de los antibióticos estériles. Dispensar en placas de Petri inmediatamente.

5. Realizar el ensayo de promoción de crecimiento de cada lote de medio de cultivo, utilizando al menos una de las cepas del cBc y al menos una cepa que presente inhibición para verificar las propiedades selectivas del medio. Las cepas de referencia se citan en la tabla 3.

6. Realizar el ensayo de aptitud del método de recuento e investigación con al menos una de las cepas del cBc.

Tabla 3. Cepas de referencia para los ensayos de promoción de crecimiento y aptitud.

| Microorganismos | Cepa Estándar | Propiedad |
|---------------------------------|---|-------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 o NBRC 13275 | Inhibitoria |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | ATCC 6538, NCIMB 9518, CIP 4.83 o NBRC 13276 | Inhibitoria |
| <i>Burkholderia cepacia</i> | ATCC 25416, NCTC 10743 o CIP 80.24 | Indicadora |
| <i>Burkholderia cenocepacia</i> | ATCC BAA-245 o LMG 16656 | Indicadora |
| <i>Burkholderia multivorans</i> | ATCC BAA-247, LMG 13010, CCUG 34080, CIP 105495, DSM 13243 o NCTC 13007 | Indicadora |

7. Para la investigación del complejo de *Burkholderia cepacia* preparar la muestra según los lineamientos de la Farmacopea Argentina. Agregar un volumen de la dilución obtenida, equivalente a 1 g o 1 mL de producto, al Caldo Digerido de Caseína-Soja para obtener 100 mL o el volumen establecido de acuerdo a los resultados del ensayo de aptitud. Mezclar e incubar a 30 °C - 35 °C durante 48–72 horas. Subcultivar sembrando en estrías en una placa de agar selectivo para *Burkholderia cepacia* (BCSA), e incubar a 30 °C - 35 °C durante 48 - 72 horas. Generalmente las colonias del cBc desarrollan, en el medio descrito en la tabla 2, con las siguientes características: colonias de color marrón verdoso con halos de color amarillo o colonias de color blanco rodeadas de una zona de color rosado-rojo.

8. Toda colonia que desarrolle en el medio selectivo para cBc debe ser identificada para descartar presencia del complejo *Burkholderia cepacia*. La muestra cumple con el ensayo si la identificación es negativa.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico firma conjunta

Número:

Referencia: Anexo I - Disposición Control Microbiológico de Productos Farmacéuticos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.04 09:01:30 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.05 09:29:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.05 09:29:17 -03:00

ANEXO II

Para los ensayos de esterilidad utilizar no menos que el número de unidades y cantidades indicadas en las siguientes tablas:

Tabla 1. Número mínimo de unidades a ensayar en relación al tamaño del lote

| Tamaño del lote * | Número mínimo de envases muestreados para cada medio** |
|--|--|
| Productos inyectables | |
| <100 unidades | 10 % ó 4 (el que sea mayor) |
| > 100 - ≤ 500 unidades | 10 |
| > 500 unidades | 2 % ó 20 (el que sea menor) |
| Parenterales de gran volumen | 2 % ó 10 (el que sea menor) |
| Antibióticos sólidos | |
| Envases de < 5 g | 20 |
| Envases de ≥ 5 g | 6 |
| Graneles y mezclas | Ver Productos sólidos a granel |
| Oftálmicos y otros productos no inyectables | |
| ≤ 200 unidades | 5 % ó 2 (el que sea mayor) |
| > 200 unidades | 10 |
| Si el producto a ensayar se presenta en la forma de envases monodosis, aplicar el esquema mostrado anteriormente para productos inyectables. | |
| Dispositivos médicos | |
| < 100 unidades | 10 % ó 4 (el que sea mayor) |
| > 100 - ≤ 500 unidades | 10 |
| > 500 unidades | 2 % ó 20 (el que sea menor) |
| Productos sólidos a granel | |
| ≤ 4 envases | Todos |
| > 4 - ≤ 50 envases | 20 % ó 4 (el que sea mayor) |
| > 50 envases | 2 % ó 10 (el que sea mayor) |

* Si no se conoce el tamaño del lote, emplear el número máximo de envases indicado en esta tabla.

** Si el contenido de un envase es suficiente para inocular los dos medios, según las cantidades indicadas en las Tablas 2 ó 3 esta columna establece el número de envases totales a utilizar.

Tabla 2. Cantidades a ensayar de cada envase para productos líquidos

| Contenido del envase (mL) | Volumen mínimo de cada envase para cada medio |
|---------------------------|--|
| < 1 | Todo el contenido |
| 1 - ≤ 40 | La mitad del contenido de cada envase, pero no menos de 1 mL |
| > 40 - ≤ 100 | 20 mL |
| > 100 | 10 % del volumen pero no menos de 20 mL |
| Antibióticos (líquidos) | 1 mL |

Tabla 3. Cantidades a ensayar de cada envase para productos sólidos y semisólidos

| Contenido del envase | Cantidad mínima de cada envase para cada medio |
|--|--|
| < 50 mg | Contenido completo |
| 50 mg - < 300 mg | Mitad del contenido, pero no menos de 50 mg |
| 300 mg - ≤ 5 g | 150 mg |
| > 5 g | 500 mg |
| Antibióticos | 150 mg |
| Algodón, gasa | 100 mg |
| Suturas y otros materiales descartables | Envase completo |
| Dispositivos médicos | Dispositivo completo |
| Preparaciones insolubles, cremas y ungüentos | No menos de 200 mg de contenido de cada envase |



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico firma conjunta

Número:

Referencia: Anexo II - Disposición Control Microbiológico de Productos Farmacéuticos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.04 09:01:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.05 09:31:02 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.05 09:31:03 -03:00

ANEXO III

Tabla 1. Categorización de preparaciones farmacéuticas

| Categoría | Descripción del producto |
|-----------|---|
| 1 | Inyectables, otras preparaciones estériles con bases o vehículos acuosos y productos óticos |
| 2 | Todas las preparaciones no estériles con bases o vehículos acuosos, a excepción de las preparaciones de administración oral |
| 3 | Preparaciones orales con bases o vehículos acuosos, a excepción de antiácidos |
| 4 | Antiácidos preparados con base acuosa |

Tabla 2. Criterios de aceptación para microorganismos evaluados.

| Productos de Categoría 1 | |
|--|---|
| Bacterias | A los 7 días, una reducción logarítmica de no menos de 1,0 desde el recuento calculado en el inicio; a los 14 días, una reducción logarítmica de no menos de 3,0 del recuento inicial; y a los 28 días ningún incremento del recuento de los 14 días. |
| Levaduras y Hongos filamentosos | Ningún incremento a los 7, 14 y 28 días respecto del recuento inicial. |
| Productos de Categoría 2 | |
| Bacterias | A los 14 días, una reducción logarítmica de no menos de 2,0 desde el recuento inicial; y a los 28 días ningún incremento del recuento de los 14 días. |
| Levaduras y Hongos filamentosos | Ningún incremento a los 14 y 28 días respecto del recuento inicial. |
| Productos de Categoría 3 | |
| Bacterias | A los 14 días, una reducción logarítmica de no menos de 1,0 del recuento inicial; y a los 28 días ningún incremento del recuento de los 14 días. |
| Levaduras y Hongos filamentosos | Ningún incremento a los 14 y 28 días respecto del recuento inicial. |
| Productos de Categoría 4 | |
| Bacterias, Levaduras y Hongos filamentosos | Ningún incremento a los 14 y 28 días respecto del recuento inicial. |



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico firma conjunta

Número:

Referencia: Anexo III - Disposición Control Microbiológico de Productos Farmacéuticos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.04 09:02:06 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.05 09:32:43 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.05 09:32:44 -03:00

Guía de validación de métodos microbiológicos alternativos

La validación para la aplicación de los métodos microbiológicos alternativos (MMA) incluye la **validación primaria** y la **validación destinada al uso** previsto.

El proveedor de la tecnología realiza la validación primaria donde se incluye en forma detallada la caracterización del principio de detección, mediante el uso de un panel adecuado y extenso de microorganismos. Además, en esta etapa de la validación deben estar correctamente caracterizadas las condiciones requeridas para su aplicación y la señal de respuesta esperada. Dependiendo el tipo de metodología (métodos cualitativos o cuantitativos) debe incluir la evaluación de atributos de validación críticos como especificidad, límites de detección y/o cuantificación, rango, linealidad, exactitud, precisión y robustez. El usuario deberá realizar una evaluación exhaustiva de dicha validación primaria.

La validación destinada al uso es realizada por el usuario y verifica la idoneidad del método. Previo a la realización de esta validación se debe realizar un **análisis de riesgo** asociado a la implementación de la metodología. Además, se debe confeccionar el documento conocido como **especificaciones de requerimiento de usuario** (URS, por sus siglas en inglés). El URS determina los requerimientos técnicos específicos necesarios para el MMA y es esencial para la selección de la tecnología apropiada. El documento incluye las funciones de la tecnología; el propósito; las responsabilidades y el uso previsto; requerimientos operacionales, ambientales e informáticos; el alcance y limitaciones; el ciclo de vida, capacidad y sustentabilidad, entre otros. En la generación del documento se consideran tres aspectos fundamentales de la validación del método:

1. Calificación del equipo: involucra los parámetros que se detallan a continuación:

Calificación de diseño (DQ): Se demuestra y documenta que el diseño del equipo cumpla con las buenas prácticas de fabricación y define las especificaciones funcionales y operacionales para el uso propuesto. Se evalúa generalmente antes de la obtención del equipo y puede ser realizado tanto por el proveedor como el usuario final, siendo este último el responsable de la verificación.

Calificación de instalación (IQ): Se corrobora que la instalación del equipo en el lugar de uso sea correcta y cumpla con especificaciones de ingeniería. Es muy importante verificar que la DQ se mantenga. La IQ incluye la descripción del sistema, instrucciones de funcionamiento y uso, requerimientos de calibración, exigencias de mantenimiento e instalación de software.

Calificación de operación (OQ): Normalmente se realiza después de la IQ, pero también se puede realizar una calificación de instalación y operación (IOQ) conjunta. En la OQ se demuestra que el equipo funciona correctamente en el entorno seleccionado y se verifica que el sistema opera bajo límites operacionales predeterminados. Es posible que no sea necesario repetir las pruebas a intervalos regulares, salvo que el equipo se someta a reparaciones o modificaciones importantes o se traslade a otra ubicación. La conclusión satisfactoria de esta calificación deberá permitir la finalización y aprobación de los procedimientos operativos estándares.

Calificación de desempeño (PQ): consiste en demostrar que el equipo posee un desempeño correspondiente con las especificaciones definidas por el usuario y apropiado para el uso previsto. Se evalúa la aptitud en condiciones reales de uso. Deberá incluir la planificación de la verificación de rendimiento, de mantenimiento preventivo, de calibración y de control de cambios.

2. Validación de la tecnología alternativa: debe demostrarse en términos estadísticos, que el MMA es equivalente o superior al método compendiado, en cuanto al desempeño para el uso destinado (ver atributos de validación).
3. Aptitud del método: debe considerarse la aptitud de la tecnología, la falta de inhibición del producto y la mejora de los resultados. Debe quedar demostrado que el nuevo método es compatible con los productos. Debe evaluarse que las matrices no interfieren con la señal o resultado detectado, dado que, de lo contrario, pueden obtenerse falsos positivos o falsos negativos.

La determinación de los **atributos de validación**, que se mencionan a continuación, debe realizarse considerando la clasificación del MMA, teniendo en cuenta si es un método cualitativo o cuantitativo:

Especificidad: Capacidad de un método para evaluar inequívocamente al microorganismo de interés en presencia de los componentes que pueden estar presentes, tales como componentes de la matriz, la solución diluyente, etc. Para métodos cuantitativos es la capacidad de cuantificar sólo el microorganismo diana, mientras que para métodos cualitativos se refiere a la capacidad de detectarlos, por ejemplo, los viables. En ambos casos no deben generarse falsos positivos asegurando que el sistema no genera interferencias. Se determina usando un panel apropiado de microorganismos; siendo relevante para esta prueba el uso de mezclas de microorganismos.

Exactitud: Proximidad de los resultados obtenidos por el método alternativo y el resultado obtenido por el método compendiado, en términos de significancia estadística. Se debe demostrar a lo largo de todo el rango de trabajo y se expresa generalmente como porcentaje de recuperación (método alternativo/método compendiado).

Precisión: Grado de concordancia entre los resultados del ensayo individual cuando el método se aplica repetidamente a muestras de suspensiones homogéneas de microorganismos bajo condiciones prescriptas. La precisión puede ser considerada en tres niveles:

-Repetibilidad: Expresa la precisión bajo las mismas condiciones operativas (incluyendo el analista), en un intervalo de tiempo corto.

-Precisión intermedia: Expresa las variaciones intralaboratorio: diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos.

-Reproducibilidad: Expresa la precisión entre laboratorios (estudios colaborativos).

Generalmente, la precisión se expresa como desvío estándar o coeficiente de variación (CV%). El CV% de un método alternativo debe ser inferior o comparable al compendiado; en

este sentido, el intervalo de confianza del método nuevo debe estar comprendido en el intervalo de confianza del método tradicional.

Límite de detección: Nivel más bajo de microorganismos que puede detectarse, pero no necesariamente cuantificarse, en una muestra bajo las condiciones experimentales establecidas. Refiere a la cantidad de microorganismos presente en la muestra original antes de hacer algún paso de dilución o incubación. Es crítico que este límite no sea superior al del método compendiado.

Límite de cuantificación: Es el nivel o número más bajo de células o UFC en una muestra que puede ser cuantificado con una determinada precisión y exactitud. Los resultados de linealidad y exactitud pueden ser usados para definir este parámetro. Este tampoco debe ser mayor que el del método compendiado.

Linealidad: Capacidad de un método de producir resultados proporcionales al nivel de microorganismos presentes en una muestra dentro de un intervalo dado. Esto se comprueba por el análisis de regresión lineal.

Rango: Intervalo entre nivel superior e inferior de microorganismos que se pueden determinar con precisión, exactitud y linealidad. Se aplica a métodos cuantitativos.

Robustez: Capacidad del método de mantenerse inalterado frente variaciones pequeñas deliberadas de ciertos parámetros. Provee un indicio de su confiabilidad en el uso cotidiano del método.

Equivalencia: Grado de similitud entre los resultados del método alternativo y el método compendiado (tradicional). Se requiere que los dos métodos se ejecuten inicialmente en paralelo, incluso utilizando cultivos estandarizados (cultivos puros o mezclas de cultivos), para demostrar que se cumplen los criterios de validación previamente discutidos.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico firma conjunta

Número:

Referencia: Anexo IV - Disposición de Control Microbiológico de Productos Farmacéuticos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.04 09:02:21 -03:00

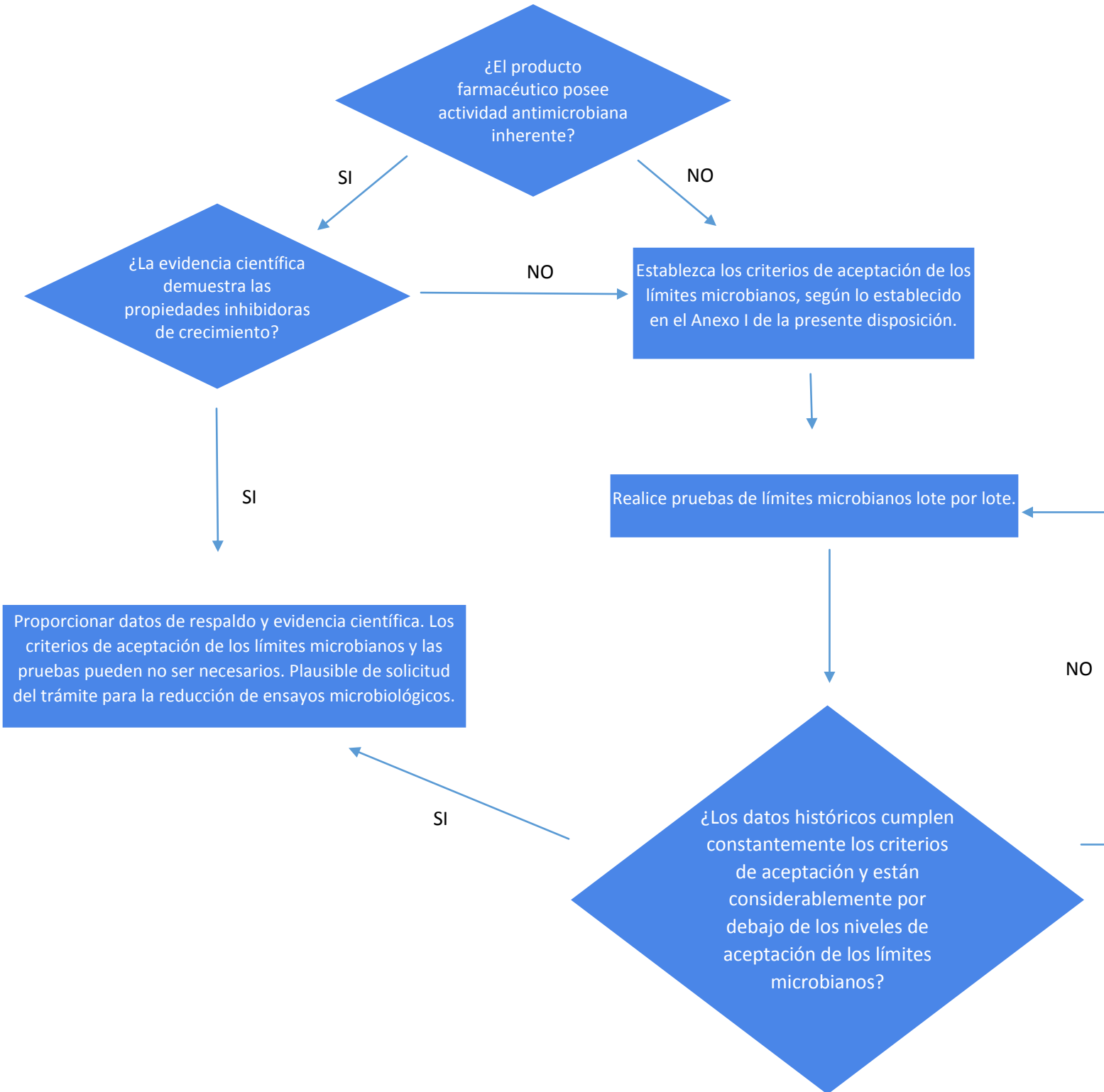
Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.05 09:33:18 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.05 09:33:19 -03:00

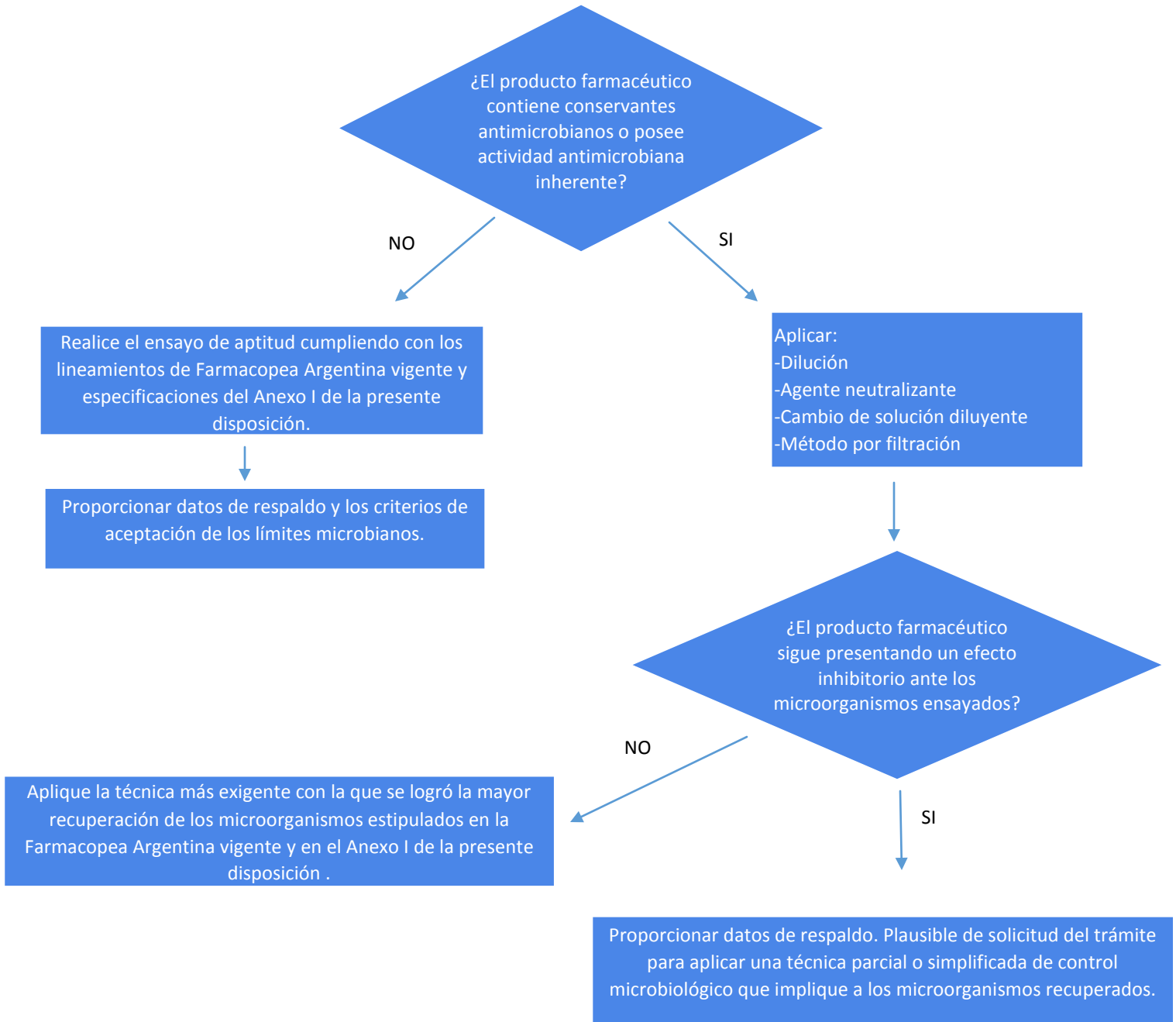
ANEXO V

1. ÁRBOLES DE DECISIONES:

1.1. Árbol de decisiones de productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles (producto terminado) con actividad de agua (a_w) < 0,6 %



1.2 Árbol de decisiones para ensayo de aptitud para productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles (producto terminado)



El resultante ensayo de aptitud que se desprenda de este árbol de decisión podrá ser aplicado en el control microbiológico del producto terminado, una vez sea aprobada la solicitud por la Autoridad Sanitaria, para la reducción parcial o simplificada de la técnica de control microbiológico.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico firma conjunta

Número:

Referencia: Anexo V - Disposición Control Microbiológico de Productos Farmacéuticos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.04 09:03:09 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.05 09:33:39 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.05 09:33:40 -03:00

ANEXO VI

Para la solicitud del trámite de reducción de ensayos microbiológicos se deberá presentar ante la Autoridad Sanitaria la documentación que se detalla a continuación:

1. Para productos no obligatoriamente estériles (Producto Terminado) se requiere lo siguiente:

- 1.1. Procedimiento del ensayo microbiológico detallado y específico para el producto.
- 1.2. Ensayo de aptitud específico del método de control microbiológico para dicho producto, con sus correspondientes resultados.
- 1.3. Justificación científica que avale dicha petición con su correspondiente análisis de riesgo detallado.
- 1.4. Historial del control microbiológico del producto, de no menos de 20 lotes, con sus correspondientes resultados.
- 1.5. Ejemplo de certificado de análisis a utilizar para la reducción de los ensayos de control microbiológico para producto terminado. En este se deberá informar dichos lotes, con la siguiente leyenda: "lote liberado con reducción de ensayos microbiológicos".
- 1.6. Un plan de estipulación racional de análisis, estableciéndose una periodicidad anual de realización de los controles microbiológicos del producto terminado.
- 1.7. Procedimiento de los ensayos microbiológicos de las materias primas y sus especificaciones.
- 1.8. Calificación detallada de proveedores de materias primas.
- 1.9. Ejemplo de certificado de análisis de proveedor de cada materia prima, donde consten todos los ensayos realizados.
- 1.10. Ejemplo de certificado de análisis de las materias primas del laboratorio que realiza la solicitud.
- 1.11. Declaración jurada que el laboratorio cuenta con los medios necesarios para realizar los ensayos en forma completa en caso de ser requerido por la Autoridad Sanitaria.
- 1.12. Declaración jurada que el laboratorio se compromete a informar a la Autoridad Sanitaria de existir algún cambio en el proceso de producción del medicamento, ya sea: de proveedor, de formulación, cambio de equipos, de procesos, de elaborador, de titularidad o cualquier variabilidad que represente un potencial riesgo de contaminación microbiológica; así como también, en el caso de incumplimiento de los criterios de aceptación en uno de los lotes analizados, debiéndose automáticamente, retomar el análisis de control microbiológico de lote a lote.

2. Para ensayo de aptitud de producto no obligatoriamente estéril (producto terminado) se requiere lo siguiente:

- 2.1. Procedimiento detallado y específico del ensayo de aptitud.
- 2.2. Historial completo del desarrollo analítico con sus correspondientes resultados.
- 2.3. Justificación científica que avale dicha petición con su correspondiente análisis de riesgo detallado.
- 2.4. Ejemplo de certificado de análisis a utilizar para reducción parcial o simplificada según la técnica de control microbiológico.

- 2.5. Ejemplo de certificado de análisis de proveedor de cada materia prima, donde consten todos los ensayos realizados.
- 2.6. Ejemplo de certificado de análisis de las materias primas del laboratorio que realiza la solicitud.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico firma conjunta

Número:

Referencia: Anexo VI - Disposición Control Microbiológico de Productos Farmacéuticos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.04 09:03:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.05 09:34:08 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.05 09:34:09 -03:00