

- 1 **CONSIDERANDO:**
- 2 Que la calidad microbiológica de los productos farmacéuticos contribuye a la seguridad e inocuidad de los
- 3 mismos, debido a que evidencia el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación.
- 4 Que estos productos pueden llegar a ser vehículo de microorganismos objetables por ser patógenos, o por
- 5 provocar alteración de productos, o por ser indicadores de calidad higiénica deficiente.
- 6 Que su control debe cumplimentar normas establecidas por esta Administración Nacional.
- 7 Que, en este sentido, por Disposición ANMAT N° 7352/1999 se establecieron los límites microbiológicos
- 8 para productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles, de acuerdo con la vía de administración.
- 9 Siendo estos límites modificados por la Disposición ANMAT N° 7667/2010.
- 10 Que la experiencia acumulada a través de la aplicación de las citadas normas y los avances de la ciencia
- 11 han evidenciado la necesidad de actualizar dichos lineamientos.
- 12 Que en consecuencia resulta necesario fijar límites de aceptabilidad para el Control Microbiológico de
- 13 productos farmacéuticos con el fin de garantizar su inocuidad y estabilidad desde el punto de vista
- 14 microbiano, de forma tal que los mismos se encuentren armonizados con las principales legislaciones
- 15 internacionales.
- 16 Que frente al registro sanitario se destaca la necesidad de complementar y actualizar lo indicado en las
- 17 guías de evaluación para la inscripción en el registro de especialidades medicinales sobre la base de la
- 18 experiencia adquirida, con el objetivo de dar mayor transparencia, eficacia y agilidad a los procedimientos
- 19 administrativos involucrados, respecto a la documentación que respalda el control microbiológico del
- 20 producto y en todo su ciclo de vida.
- 21 Que con el advenimiento de nuevas tecnologías en el ámbito de la microbiología han surgido métodos de
- 22 control alternativos a los tradicionales que requieren procesos de validación para su implementación sobre
- 23 productos farmacéuticos.
- 24 Que los métodos microbiológicos alternativos o rápidos pueden utilizar diferentes tecnologías de
- 25 instrumentación (equipos) y aplicaciones informáticas (“software”) para gestionar los ensayos y el análisis
- 26 de datos. En un contexto internacional, estos han sido incorporados con cierto éxito a la industria
- 27 farmacéutica de otros países, encontrándose la necesidad de establecer lineamientos armonizados para su
- 28 validación y consecuente aplicación, en concordancia con la bibliografía internacionalmente reconocida
- 29 sobre el tema.
- 30 Que, como consecuencia de los avances en términos de las Buenas Prácticas de Manufactura, y dadas las
- 31 consultas y solicitudes para abordar un esquema simplificado y racional respecto de la frecuencia y alcance
- 32 del control microbiológico de productos farmacéuticos, se hace necesario establecer los lineamientos para
- 33 aplicación de estos nuevos esquemas analíticos. Que dichos lineamientos se encuadran dentro de los
- 34 criterios indicados en las guías del “Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para

35 el registro de medicamentos de uso humano (ICH, por sus siglas en inglés)” más específicamente en la guía
36 ICH Q6.

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

39 Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nº 1490/1992 y Nº 425/2010. Por ello;
40 EL Administrador DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA
41 MÉDICA DISPONE:

42 ARTÍCULO 1º — Las empresas que elaboren y/o importen productos farmacéuticos deberán cumplir con el
43 Control Microbiológico de acuerdo con los límites de aceptabilidad que se establecen por el ANEXO I de la
44 presente Disposición.

45 ARTÍCULO 2º — La toma de muestra para los ensayos microbiológicos debe realizarse siguiendo los
46 lineamientos de buenas prácticas de muestreo establecidos en la Disposición ANMAT Nº 3602/2018 (t.o.
47 3827/2018), o la normativa que en un futuro la reemplace o complemente.

48

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

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

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

59 Para el control microbiológico de productos estériles, ya sean métodos tradicionales o alternativos, se
60 deberán utilizar no menos que las cantidades indicadas en el ANEXO II que forma parte de la presente
61 Disposición.

62

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

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

73 ARTÍCULO 6º — Establézcanse los criterios de aceptación microbiológicos para los ensayos de eficacia
74 antimicrobiana de conservantes, de conformidad con los criterios establecidos en el ANEXO III, que forma
75 parte integrante de la presente Disposición, según los lineamientos metodológicos establecidos en la
76 Farmacopea Argentina, versión vigente.

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

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

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

90 ARTÍCULO 10º — Los productos farmacéuticos de base acuosa multidosis libres de conservantes deben
91 elaborarse en envases adecuados que garanticen su conservación, minimizando los riesgos de
92 contaminación microbiana; tales como los sprays nasales de NaCl libres de conservantes, los cuales deben
93 ser estériles.

94 Los elaboradores y/o importadores de estos productos deben documentar y presentar las evidencias de
95 integridad del envase frente a microorganismos en ensayos de desafío microbiano.

96

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

101

102 ARTÍCULO 12º — Adóptese la guía de validación de métodos microbiológicos alternativos descripta en el
103 ANEXO IV de la presente Disposición.

104

105 ARTÍCULO 13º — Los laboratorios que implementen métodos microbiológicos alternativos para los
106 productos ya registrados, deberán presentar frente a esta Administración el trámite denominado
107 “Notificaciones y Declaraciones de Especialidades Medicinales”, motivo “Cambio de Método de Control”,
108 descripción “Implementación de Método Microbiológico Alternativo” por mesa de entradas para
109 caratulación en Sistema De Gestión Electrónica (ANMA00146) o el sistema que en un futuro lo reemplace.
110 Dentro de la documentación a presentar, se debe incluir su correspondiente validación (según el método
111 seleccionado), el análisis de riesgo junto con la documentación de la gestión de cambios y la

112 documentación de requerimiento de usuarios (URS) de dicha implementación. Los expedientes deberán
113 ser tramitados en el INAME, dirigidos a la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR).

114

115 ARTÍCULO 14º— Los laboratorios titulares de especialidades medicinales podrán solicitar frente a esta
116 Administración la reducción de ensayos para control microbiológico de productos no obligatoriamente
117 estériles o materias primas, según los árboles de decisión que se presentan en el ANEXO V que forma parte
118 de la presente Disposición. La solicitud deberá tramitarse como “Notificaciones y Declaraciones de
119 Especialidades Medicinales”, motivo “Cambio de frecuencia de control microbiológico”, por mesa de
120 entradas para caratulación en Sistema De Gestión Electrónica (ANMA00146) o el sistema que en un futuro
121 lo reemplace. Dicha solicitud deberá estar acompañada de la justificación pertinente y el análisis de riesgo
122 detallado basados en un historial de reducida contaminación microbiana y/o conocida actividad
123 antimicrobiana del producto. Deberá realizarse una exhaustiva evaluación de todas las etapas de
124 producción para cada especialidad medicinal de manera individual. El trámite deberá contener la
125 documentación que se enuncia en el ANEXO VI de la presente Disposición. Los expedientes deberán ser
126 tramitados en el INAME, dirigidos a la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR).

127

128 ARTÍCULO 15º — La solicitud de reducción u omisión de ensayos microbiológicos se puede aplicar tanto
129 para materias primas como para producto terminado, pero no puede aplicarse en ambos a la vez.
130 Asimismo, cabe aclarar que no todas las materias primas son candidatas para la petición. Dentro de la
131 documentación para dicha solicitud deberá estar incluido un plan de estipulación de análisis de realización
132 de controles microbiológicos, con periodicidad anual, tanto para las materias primas como para producto
133 terminado.

134

135 ARTÍCULO 16º — La autorización para la reducción de los ensayos de control microbiológico queda
136 supeditada a la evaluación de la documentación aportada, de acuerdo con lo dispuesto en el Artículo 14º,
137 como así también al análisis de riesgo a raíz de las inspecciones de buenas prácticas de fabricación y
138 control.

139 Sin perjuicio de lo mencionado en la presente Disposición, los laboratorios autorizados para implementar
140 la reducción de los ensayos de control microbiológico, deberán presentar informes trienales frente a la
141 Autoridad Sanitaria, para una evaluación periódica del estado de situación. Los expedientes deberán ser
142 tramitados en el INAME, dirigidos a la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFYGR), como
143 “Notificaciones y Declaraciones de Especialidades Medicinales”, motivo “Informe de control microbiológico
144 bajo esquema reducido de análisis”, iniciados en mesa de entradas para caratulación en Sistema De
145 Gestión Electrónica (ANMA00146) o el sistema que en un futuro lo reemplace.

146

147 ARTÍCULO 17º — El alcance de la reducción de ensayos microbiológicos del Artículo 14º de la presente
148 Disposición involucra productos farmacéuticos con actividades de agua (a_w) muy por debajo de 0,6, tales
149 como: formas farmacéuticas sólidas, semisólidas y líquidos oleosos. Como ser comprimidos, cápsulas
150 duras, cápsulas blandas, óvulos, polvos, granulados, pomadas, ungüentos y supositorios rectales. Las vías
151 de administración consideradas para la solicitud de reducción de ensayos para control microbiológico de
152 productos no obligatoriamente estériles serán: oral, tópica, vaginal y rectal. Quedan exceptuadas las
153 preparaciones acuosas para uso oral, los productos farmacéuticos para aplicaciones sobre escaras,

154 ulceraciones o quemaduras y aquellos que se administren por las siguientes vías: inhalatoria, oromucosal,
155 gingival, nasal y auricular.

156

157 ARTÍCULO 18º — Los lotes en los que se aplique la reducción de ensayos microbiológicos deberán estar
158 claramente identificados y diferenciados de los lotes que sí tuvieron el análisis de control microbiológico
159 completo. Estos lotes deberán tener en sus correspondientes certificados de producto terminado la
160 siguiente leyenda “lote liberado con reducción de ensayos microbiológicos”. Y para el caso de materias
161 primas el certificado deberá tener la siguiente leyenda “Analizado en origen - lote liberado con reducción
162 de ensayos microbiológicos”.

163

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

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

172

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

181

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

185

186 ARTÍCULO 22º — Deróguese la Disposición (ANMAT) N° 7667/2010.

187

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

190

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

193

194 ARTÍCULO 25º — Regístrese. Comuníquese a las Cámaras y Entidades Profesionales correspondientes y a
195 quienes corresponda. Comuníquese al Instituto Nacional de Medicamentos, a la Dirección de Evaluación y

196 Registro de Medicamentos, al Departamento de Registro de Medicamentos y a la Dirección de Relaciones
197 Institucionales, a sus efectos. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación.
198 Cumplido, archívese PERMANENTE.

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

ANEXO I

224

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 spp.</i> Ausencia de bacterias Gram negativas tolerantes a la bilis Ausencia de Complejo <i>Burkholderia cepacia</i> .
Oromucosal	10^2	10^1	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas spp.</i> Ausencia de Complejo <i>Burkholderia cepacia</i>
Gingival			
Nasal			
Auricular/ótica			
Cutánea	10^2	10^1	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas spp.</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 spp.</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 spp.</i> Ausencia de Complejo <i>Burkholderia cepacia</i> .
Preparaciones no acuosas para uso oral	10^3	10^2	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>
Rectal	10^3	10^2	-
Tópica (Aplicaciones sobre escaras, ulceraciones o quemaduras)	Ausencia de gérmenes revivificables (g o mL)		

225

226

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

229 - 10^1 UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 20

230 - 10^2 UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 200

231 - 10^3 UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 2000.

232

233 2. Entiéndase que cuando se indica ausencia de *Pseudomonas spp.* y el complejo *Burkholderia cepacia* el
234 desarrollo de alguna de las distintas cepas dentro de sus correspondientes complejos deriva en un
235 incumplimiento de la muestra analizada.

236 Para la realización de los ensayos de promoción de crecimiento y el ensayo de aptitud, con la utilización
237 de una de las cepas de cada uno de estos grupos será suficiente para determinar que los medios y las
238 metodologías propuestas son capaces de favorecer el crecimiento. En la tabla 2 se citan las cepas de
239 referencia según lo mencionado.

240 **Tabla 2.** Cepas de referencia *Pseudomonas aeruginosa* y complejo *Burkholderia cepacia*

Microorganismos	Cepa Estándar
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118 o NBRC 13275
<i>Burkholderia cepacia</i>	ATCC 25416, NCTC 10743 o CIP 80.24
<i>Burkholderia canocepacia</i>	ATCC BAA-245 o LMG 16656
<i>Burkholderia multivorans</i>	ATCC BAA-247, LMG 13010, CUG 34080, CIP 105495, DSM 13243 o NCTC 13007

241

242 3. La cepa elegida deberá formar parte de los recuentos aerobios totales y de la investigación en 1 g de
243 muestra.

244 4. La investigación de complejo *Burkholderia cepacia* deberá realizarse de la siguiente manera: Preparar
245 la muestra según los lineamientos de la Farmacopea Argentina. Agregar un volumen de la dilución
246 obtenida, equivalente a 1 g o 1 mL de producto, al Caldo Digerido de Caseína-Soja para obtener 100 mL o
247 el volumen establecido de acuerdo a los resultados del ensayo de aptitud. Mezclar e incubar a 30 °C - 35
248 °C durante 48–72 horas. Subcultivar sembrando en estrías en una placa de agar selectivo para
249 *Burkholderia cepacia* (BCSA), indicado en Tabla 3, e incubar a 30 °C - 35 °C durante 48 - 72 horas. Si hay
250 desarrollo de colonias de color marrón verdoso con halos de color amarillo o colonias de color blanco
251 rodeadas de una zona de color rosado-rojo en el medio BCSA identificarlas para descartar presencia del
252 complejo *Burkholderia cepacia*. La muestra cumple con el ensayo si no se observa el desarrollo de
253 colonias con las características descritas o si la identificación es negativa.

254

255

256

257

258 **Tabla 3.** Composición del medio de cultivo utilizado para la investigación del complejo *Burkholderia*
 259 *cepacia*

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.

260 5. Formulación y consideraciones en la preparación de los medios de cultivo para el complejo
 261 *Burkholderia cepacia*: los medios de cultivo podrán prepararse utilizando formulaciones comerciales, de
 262 acuerdo con las indicaciones del fabricante, o a partir de sus componentes individuales.

263 6. Cuando se prepara el medio a partir de sus ingredientes individuales, primero se deben preparar los
 264 componentes base sin los antibióticos. Ajustar el pH para que después de la esterilización éste sea de 6,8
 265 \pm 0,3 a 25 °C. Esterilizar en autoclave usando un ciclo validado. Enfriar el medio base a 45 °C–50 °C y
 266 agregar una solución al 1% de los antibióticos estériles. Dispensar en placas de Petri inmediatamente.

267 7. Realizar la promoción del BCSA frente al menos una de las cepas del complejo *Burkholderia cepacia* y al
 268 menos una cepa que presente inhibición para verificar las propiedades selectivas del medio.

269

270

271

272

273

274

275

276

ANEXO II

277

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)

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

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

281

282

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

283

284

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

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305
306
307

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

308

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.

309

310

ANEXO IV

311

Guía de validación de métodos microbiológicos alternativos

312

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

313

314

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 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.

315

316

317

318

319

320

321

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 la tecnología; el propósito; las responsabilidades y el uso previsto; requerimientos operaciones, 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:

322

323

324

325

326

327

328

329

330

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

331

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 operaciones para el uso propuesto. Se evaluar 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.

332

333

334

335

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.

336

337

338

339

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

340

341

342

343

344 conclusión satisfactoria de esta calificación deberá permitir la finalización y aprobación de los
345 procedimientos operativos estándares.

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

350 2. Validación de la tecnología alternativa: debe demostrarse en términos estadísticos, que el MMA
351 es equivalente o superior al método compendiado, en cuanto al desempeño para el uso destinado
352 (ver atributos de validación).

353

354 3. Aptitud del método: debe considerarse la aptitud de la tecnología, la falta de inhibición del
355 producto y la mejora de los resultados. Debe quedar demostrado que el nuevo método es
356 compatible con los productos. Debe evaluarse que las matrices no interfieren con la señal o
357 resultado detectado, dado que, de lo contrario, pueden obtenerse falsos positivos o falsos
358 negativos.

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

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

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

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

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

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

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

380 Generalmente, la precisión se expresa como desvío estándar o coeficiente de variación (CV%). El
381 CV% de un método alternativo debe ser inferior o comparable al compendiado; en este sentido, el
382 intervalo de confianza del método nuevo debe estar comprendido en el intervalo de confianza del
383 método tradicional.

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

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

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

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

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

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

403

404

405

406

407

408

409

410

411

ANEXO V

412

413

414 1. ÁRBOLES DE DECISIONES:

415 1.1. Árbol de decisiones de IFA y excipientes:

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

Establezca los criterios de aceptación de los límites microbianos, según bibliografía de sustento (monografías, certificado de proveedor, límites establecidos en el Anexo I de la presente disposición de acuerdo al uso).

430

431

432

435

436

437

438

439

440

¿El IFA/excipiente es estéril?

SI

Se debe controlar la esterilidad.

NO

El IFA/Excipiente inhibe el crecimiento microbiano?

SI

Proporcionar datos de respaldo y evidencia científica. Plausible de solicitud del trámite para la reducción de ensayos microbiológicos.

NO

¿La evidencia científica demuestra que los pasos en los que se produce la reducción de microorganismos dan como resultado niveles de microorganismos menores a los límites de criterios de aceptación?

SI

¿El procesamiento o la síntesis del IFA/excipiente implica pasos que reducen los microorganismos inherentemente?

NO

SI

No plausible de solicitud del trámite para la reducción de ensayos microbiológicos.

Plausible de solicitud del trámite para la reducción de ensayos microbiológicos.

NO

¿Los datos históricos evidencian que los controles microbiológicos están considerablemente por debajo de los niveles de aceptación?

NO

SI

441

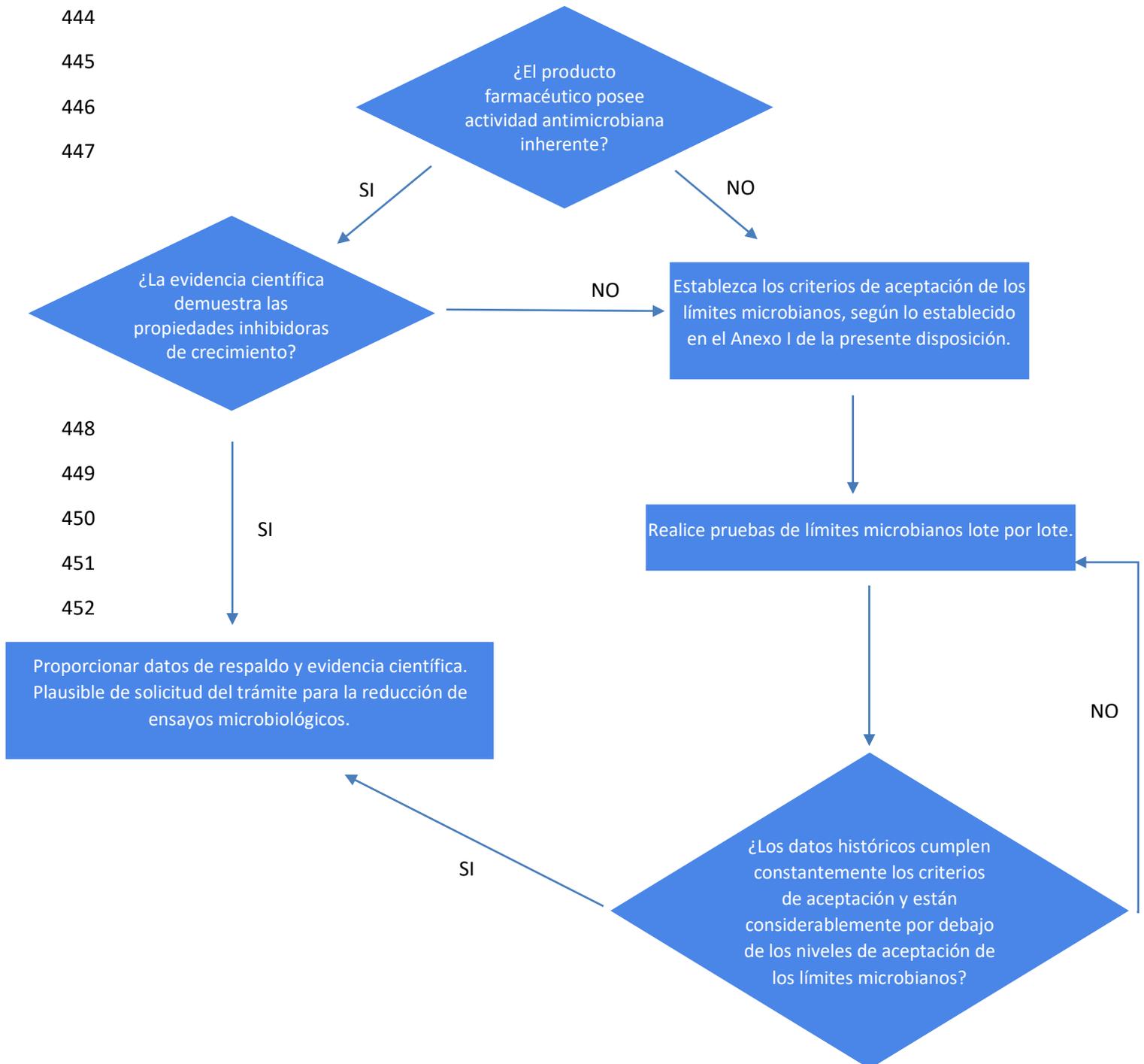
442 1.2. **Árbol de decisiones de productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles (producto terminado)**
443 **con actividad de agua (a_w) < 0,6 %**

444

445

446

447



457

458

459 1.2.1 **Árbol de decisiones para ensayo de aptitud para productos farmacéuticos no obligatoriamente**
460 **estériles (producto terminado)**

461

462

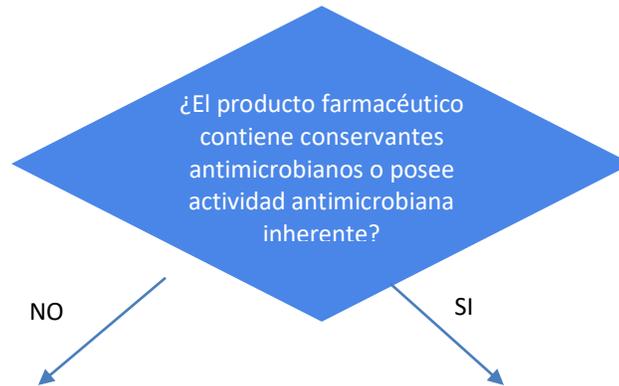
463

464

465

466

467



Realice el ensayo de aptitud por siembra directa, cumpliendo con los lineamientos y especificaciones del Anexo I de la presente disposición.

470

471

Proporcionar datos de respaldo y los criterios de aceptación de los límites microbianos.

473

474

475

476

477

Aplique la técnica más exigente con la que se logró la mayor recuperación de los microorganismos estipulados en el Anexo I de la presente disposición y la Farmacopea Argentina vigente.

480

481

482

483

484

485

Aplicar:

- Dilución
- Agente neutralizante
- Cambio desolución diluyente
- Método por filtración

¿El producto farmacéutico sigue presentando un efecto inhibitorio ante los microorganismos ensayados?

NO

SI

No se requiere incluir a los microorganismos que no se recuperaron en el ensayo de aptitud.

Proporcionar datos de respaldo. Plausible de solicitud del trámite para aplicar una técnica parcial o simplificada de control microbiológico que implique a los microorganismos recuperados.

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

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

ANEXO VI

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

517 1. Para Materias Primas se requiere lo siguiente:

518 1.1. Calificación de proveedores.

519 1.2. Un ejemplo del certificado de análisis del proveedor, donde consten todos los ensayos que allí se
520 realizan.

521 1.3. Un ejemplo del certificado de análisis del laboratorio que hace la petición, con sus datos crudos.

522 1.4. Procedimiento operativo estándar del control microbiológico de la materia prima y sus
523 especificaciones.

524 1.5. Historial de los controles microbiológicos realizados con sus correspondientes resultados.

525 1.6. Justificación científica que avale dicha petición con su correspondiente análisis de riesgo detallado.

526 1.7. Procedimiento operativo estándar a utilizar para la reducción de ensayos del control
527 microbiológicos para materias primas. En el mismo se deberá informar dichos lotes con la siguiente
528 leyenda: "Analizado en origen - lote liberado con reducción de ensayos microbiológicos".

529 1.8. Un plan de estipulación racional de análisis, estableciéndose una periodicidad anual de realización
530 de los controles microbiológicos de las materias primas.

531 1.9. Declaración jurada que el laboratorio cuenta con los medios necesarios para realizar los ensayos en
532 forma completa en caso de ser requerido por la Autoridad Sanitaria.

533 1.10. Declaración jurada que el laboratorio se compromete a informar a la Autoridad Regulatoria ante
534 algún cambio de proveedor, de formulación o síntesis, de condiciones de almacenamiento o alguna
535 variabilidad, que represente un potencial riesgo de contaminación microbiológica; así como
536 también, en el caso de incumplimiento de los criterios de aceptación en uno de los lotes
537 analizados.

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

539 2.1. Procedimiento del ensayo microbiológico detallado y específico para el producto.

540 2.2. Ensayo de aptitud específico del método de control microbiológico para dicho producto, con sus
541 correspondientes datos crudos.

542 2.3. Historial del control microbiológico del producto, de no menos de 20 lotes, con sus
543 correspondientes datos crudos.

544 2.4. Justificación científica que avale dicha petición con su correspondiente análisis de riesgo detallado.

545 2.5. Procedimiento operativo estándar a utilizar para la reducción de ensayos del control
546 microbiológicos para producto terminado. En el mismo, deberá estar informar dichos lotes, con la
547 siguiente leyenda: "lote liberado con reducción de ensayos microbiológicos".

548 2.6. Un plan de estipulación racional de análisis, estableciéndose una periodicidad anual de realización
549 de los controles microbiológicos del producto terminado.

550 2.7. Declaración jurada que el laboratorio cuenta con los medios necesarios para realizar los ensayos en
551 forma completa en caso de ser requerido por la Autoridad Sanitaria.

552 2.8. Declaración jurada que el laboratorio se compromete a informar a la Autoridad Regulatoria de
553 existir algún cambio en el proceso de producción del medicamento, ya sea: de proveedor, de

554 formulación, cambio de equipos, de procesos, de elaborador, de titularidad o cualquier variabilidad
555 que represente un potencial riesgo de contaminación microbiológica; así como también, en el caso
556 de incumplimiento de los criterios de aceptación en uno de los lotes analizados, debiéndose
557 automáticamente, retomar el análisis de control microbiológico de lote por lote.

558