

MINISTERIO DE SALUD
SECRETARIA DE POLITICAS, REGULACION E INSTITUTOS
ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA
MEDICA

Disposición N° 7667/2010

Bs. As., 3/12/2010

VISTO la Disposición ANMAT N° 7352/99 y el Expediente N° 1-47-17750-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que la calidad microbiológica de los productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles 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 ser indicadores de calidad higiénica deficiente.

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

Que en este sentido, por Disposición (ANMAT) N° 7352/99 se establecieron los límites microbiológicos para productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles, de acuerdo con la vía de administración.

Que la experiencia acumulada a través de la aplicación de la citada norma 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 no obligatoriamente estériles 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 el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 425/2010.

Por ello;

EL INTERVENTOR
DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA
DISPONE:

ARTICULO 1° — Las empresas que elaboren y/o importen productos no obligatoriamente estériles deberán cumplir con el Control Microbiológico de acuerdo con los límites de aceptabilidad que se establecen por el artículo 20 de la presente Disposición.

ARTICULO 2° — Establécense los límites microbiológicos para 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.

ARTICULO 3° — Las empresas que elaboren y/o importen productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles deberán presentar, para registro que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 4° — Las empresas que elaboren y/o importen productos farmacéuticos no obligatoriamente estériles deberán presentar, para registro de producto, de acuerdo con los artículos 3° y 5° del Decreto N° 150/92, la metodología detallada del Control Microbiológico según los límites de aceptabilidad establecidos en el artículo 2° de la presente Disposición y el Ensayo de Efectividad del sistema conservador, cuando corresponda.

ARTICULO 5° — Derógase la Disposición (ANMAT) N° 7352/99.

ARTICULO 6° — 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° 341/92.

ARTICULO 7° — 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.

ARTICULO 8° — Regístrese. Comuníquese a las Cámaras y Entidades Profesionales correspondientes y a quienes corresponda. Comuníquese al Instituto Nacional de Medicamentos, a la Dirección de Evaluación de Medicamentos, al Departamento de Registro y a la Dirección de Planificación y Relaciones Institucionales, a sus efectos. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese PERMANENTE. — Dr. CARLOS CHIALE, Interventor, A.N.M.A.T.

ANEXO I

Tabla I

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)
Vía 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
Vías: - oromucosal	10 ²	10 ¹	Ausencia de <i>Staphylococcus aureus</i> Ausencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
- cutánea			
- gingival			
- nasal			
- auricular			
- parches transdérmicos (límites para un parche incluyendo la capa adhesiva y el soporte)			
Vía 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>
Preparaciones no acuosas para uso oral	10 ³	10 ²	Ausencia de <i>Escherichia coli</i>
Vía rectal	10 ³	10 ²	-
Aplicaciones sobre escaras, ulceraciones o quemaduras	Ausencia de gérmenes revivificables (g ó ml)		

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

- 101UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 20
- 102 UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 200
- 103 UFC: Significa que el recuento máximo aceptable es 2000; etc

En caso de detectarse microorganismos no especificados en esta Disposición, se deberá evaluar su relevancia en función de:

- Vía de administración
- Naturaleza del producto
- Pacientes a los cuales está destinado

Para verificar los límites establecidos en la Tabla I, se utilizarán los métodos armonizados según el documento ICH Q4B Anexo 4C publicados en Farmacopea Europea - Edición 6.3 -, Farmacopea Japonesa - Edición 15 - y Farmacopea de Estados Unidos de Norteamérica - Edición 30 -, a excepción de los métodos para investigación de Presencia de gérmenes revivificables y de *Escherichia coli*.

Investigación de presencia de gérmenes revivificables

Agregar un volumen de una dilución de la muestra equivalente a 1 g ó ml de producto a un volumen de Caldo digerido de Caseína - Soja definido por el proceso de validación. Incubar entre 20° C y 25° C durante al menos 5 días. Agregar otro volumen de la misma dilución equivalente a 1 g o ml de producto a un volumen de Medio Fluido Tioglicolato definido por el proceso de validación.

Incubar entre 30° C y 35° C durante al menos 5 días.

La muestra cumple con los requisitos del ensayo para ausencia de gérmenes revivificables en un gramo o mililitro si no se observa turbidez debida a desarrollo microbiano.

Los microorganismos adecuados para usar en la prueba de promoción del crecimiento de los medios de cultivo y para el ensayo de validación son los descritos en la Tabla II:

Tabla II

<p>Caldo digerido de Caseína - Soja</p>	<p><i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633, CIP 52.62, NCIMB 8054, NBRC 3134 <i>Candida albicans</i> ATCC 10231, IP 48.72, NCPF 3179, NBRC 1594 <i>Aspergillus brasiliensis</i> ATCC 16404, IP 1431.83, IMI 149007, NBRC 9455</p>
<p>Medio Fluido Tioglicolato</p>	<p><i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538, CIP 4.83, NCTC 10788, NCIMB 9518, NBRC 13276 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027, NCIMB 8626, CIP 82.118, NBRC 13275* <i>Clostridium sporogenes</i> ATCC 19404, CIP 79.3, NCTC 532 o ATCC 11437, NBRC 14293**</p>

* alternativo *Kocuria rhizophila* ATCC 9341

** alternativo *Bacteroides vulgatus* ATCC 8482

Investigación de *Escherichia coli*

Agregar un volumen de una dilución de la muestra equivalente a 1 g o ml de producto a un

volumen de Caldo digerido de Caseína - Soja definido por el proceso de validación.

Incubar entre 30

y 35° C durante 18 a 24 hs. Finalizado el período de incubación, aislar en Agar Mac Conkey. Incubar

las placas entre 30° C y 35° C durante 18 a 72 hs.

De observarse desarrollo, confirmar mediante pruebas de identificación.