

LEYES, REGLAMENTOS, DECRETOS Y RESOLUCIONES DE ORDEN GENERAL

Núm. 44.028

Jueves 19 de Diciembre de 2024

Página 1 de 4

Normas Generales

CVE 2585031

MINISTERIO DE SALUD

Instituto de Salud Pública

DISPONE LA INCORPORACIÓN DE NUEVAS CEPAS A LA EXIGENCIA DE DEMOSTRACIÓN DE APTITUD DE MÉTODO MICROBIOLÓGICO EN ENSAYOS DE ESTERILIDAD Y AUSENCIA DE PATÓGENOS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

(Resolución)

Núm. E 2.854/24 exenta.- Santiago, 6 de diciembre de 2024.

Vistos:

Estos antecedentes; la resolución exenta N° 1.882, de fecha 29 de abril de 2022, del Instituto de Salud Pública de Chile; la resolución exenta N° 3.975, de fecha 6 de septiembre de 2022, del Instituto de Salud Pública de Chile, y

Considerando:

Primero: Que, con fecha 29 de abril de 2022, fue expedida la resolución exenta N° 1.881 (modificada en cuanto a sus plazos por la resolución exenta N° 3.975, también de 2022), por cuyo intermedio se dispuso la obligatoriedad de incorporar, como parámetro microbiológico, la ausencia del complejo de Burkholderia cepacia en las especificaciones de producto terminado de medicamentos no estériles a base de agua, tales como preparaciones acuosas de uso oral, oromucosal, dérmicas, nasales y/o preparaciones para inhalación.

Asimismo, se determinó la obligatoriedad para los laboratorios de control de calidad, tanto pertenecientes a laboratorios de producción como para los externos, de implementar un método microbiológico de ensayo apropiado para la determinación de la ausencia del complejo Burkholderia cepacia en las condiciones que en dicho acto administrativo se indican. Lo anterior, con el fin de garantizar que los componentes de un producto farmacéutico y el lote del producto terminado se encuentren libres de este contaminante, antes de su distribución.

Segundo: Que, estas obligaciones fueron impuestas por el Instituto de Salud Pública de Chile en razón de sus atribuciones normativas, especialmente tomando en cuenta lo dispuesto en el artículo 64 del decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, el que dispone que "El Instituto podrá exigir, mediante resolución fundada, realizar o exigir que dentro de un plazo definido se realicen las modificaciones del registro que sean necesarias para garantizar la calidad, seguridad y eficacia en el uso de una o varias especialidades farmacéuticas, cuando mediante antecedentes científicos emanados de la Organización Mundial de la Salud, de organismos o entidades nacionales, internacionales o extranjeras o de su propia investigación, se forme la convicción que alguna de las condiciones de uso autorizadas presenta un riesgo en su seguridad y eficacia", así como también en virtud de lo dispuesto en el artículo 178 del mismo reglamento, precepto que precave que "Los requerimientos de calidad de las especialidades farmacéuticas serán los establecidos en las especificaciones del producto y los métodos de control que se utilizarán serán los aprobados al otorgarse el respectivo registro sanitario o en sus modificaciones posteriores".

CVE 2585031

Director: Felipe Andrés Peroti Díaz
Sitio Web: www.diarioficial.cl

Mesa Central: 600 712 0001 Email: consultas@diarioficial.cl
Dirección: Dr. Torres Boonen N°511, Providencia, Santiago, Chile.

No debe perderse de vista que esta obligación sanitaria se impuso respecto de los titulares y laboratorios respectivamente a efectos de garantizar que los componentes de un producto farmacéutico se encuentren libres del patógeno previo a su distribución, precaviendo el riesgo que él mismo representa según puede obtenerse de los actos administrativos contenidos en la resolución exenta N° 1.881 y N° 3.975, ambas de 2022.

Tercero: Que, el punto 3.1 de la Norma Técnica N° 180, sobre Buenas Prácticas de Laboratorio para Laboratorios de Microbiología Farmacéutica establece que “los métodos de ensayo estándares (farmacopéicos) se consideran validados. Sin embargo, se necesita demostrar que el método de ensayo específico a ser utilizado por un determinado laboratorio para el análisis de un producto dado es adecuado para su uso en la recuperación de bacterias, levaduras y hongos filamentosos en presencia del producto específico. El laboratorio debe demostrar que los criterios de desempeño del método de ensayo estándar pueden ser satisfechos por el laboratorio antes de introducir el ensayo como ensayo de rutina (verificación del método) y que el método de ensayo específico para un producto dado es adecuado (aptitud del método de ensayo incluyendo controles positivos y negativos)”.

En consonancia con lo anterior, el punto 3.2 de dicha Norma nos indica que “los métodos de ensayo que no se basen en las farmacopeas u otras referencias reconocidas deben ser validados antes de su uso. La validación debe incluir, cuando sea apropiado, determinación de la exactitud, precisión, especificidad, límite de detección, límite de cuantificación, linealidad y robustez. Los potenciales efectos inhibitorios de la muestra deben tomarse en cuenta al analizar diferentes tipos de muestra. Los resultados deben evaluarse con métodos estadísticos apropiados, ej., los descritos en farmacopeas nacionales, regionales o internacionales”.

A su turno, la aptitud del método, a que refieren los puntos transcritos, se traduce en la capacidad de detectar los microorganismos previamente inoculados, en cantidad conocida, en presencia del producto a examinar, que demuestra que la formulación no ejerce una acción inhibitoria en el crecimiento de microorganismos y, por tanto, permite comprobar que el método sirve para el fin previsto en la formulación a evaluar.

Dice relación la aptitud o adecuabilidad, en consecuencia, con una demostración de ausencia de interferencias en el producto. Es decir, demuestra que ni el material a ensayar, ni el ensayo al que se somete la muestra, inhiben la multiplicación y/o detección de los microorganismos que pudieran estar presentes en ella. La prueba debe indicar que cualquier sustancia inhibitoria presente en la muestra ha sido neutralizada o diluida a niveles por debajo del ras inhibitorio y la capacidad de los medios para promover el crecimiento de los microorganismos que puedan afectarse por el proceso de preparación del medio, de los procesos de esterilización, de almacenamiento, entre otros.

El estándar antedicho debe ser observado por todos los registros sanitarios que cuenten con especificaciones microbiológicas a fin de proveer de evidencia objetiva respecto a que el método es capaz de cuantificar un microorganismo específico, o un grupo de ellos, para lo que deben determinarse sus características de desempeño para comprobar que cumple con los requisitos especificados para su uso particular. Lo anterior, para establecer que este método de análisis es confiable y adecuado para determinar microorganismos garantizando, en última instancia, la idoneidad de los resultados.

En sentido contrario, sin esta demostración, no se asegura que el resultado obtenido represente la verdadera estimación de la población microbiana existente en la muestra, no pudiendo descartarse resultados falsos negativos. Este examen debe realizarse, para demostrar los puntos antedichos, en la etapa de desarrollo del producto formando parte de la validación del proceso productivo del mismo, tal como la calificación de equipos, calibración de instrumentos, entre otros.

La exigencia antedicha se entiende conforme, o demostrada, cuando se ejecuta la prueba de aptitud microbiológica por triplicado y sus resultados se encuentran conformes por la metodología utilizada por el laboratorio siendo, en definitiva, posible de replicar en el ensayo de rutina.

Cuarto: Que, como ha quedado de manifiesto de la descripción qué debe entenderse por aptitud del método, así como la instancia en que ésta debe ser llevada a cabo, queda claro que aquella se trata de una actividad propia de los laboratorios de microbiología farmacéutica, pues son dichas entidades quienes realizan, in situ, las pruebas de rigor que permiten concluir que el

ensayo es completo mediante la demostración de que la recuperación microbiana en presencia del producto es similar al control sin producto.

Es decir, la implementación de dicha aptitud toca indefectiblemente a dichos establecimientos.

Por su parte, la obligación de demostración de ésta corresponde al titular del registro sanitario de que se trate, pues conforme dispone el artículo 71 del decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, toca a éste ser el responsable final de la seguridad y eficacia del medicamento, lo que se refrenda por el numeral cinco de dicho precepto que determina que este agente debe mantener actualizado el registro con arreglo al estado de la ciencia y la técnica, especialmente en relación a los métodos de control de calidad, así como a la seguridad y eficacia del producto en cuestión.

Quinto: Que, en este contexto, menester es señalar que el Instituto de Salud Pública de Chile se encuentra colaborando con el Ministerio de Salud en la investigación de un brote multicéntrico de larga data, asociado a eventos de contaminación de productos farmacéuticos por complejo *Burkholderia cepacia* (CBC).

En el contexto de dicha cooperación, así como también debido a los múltiples casos que han sido detectados en los últimos años, se ha identificado al CBC como un importante patógeno oportunista que causa morbilidad y mortalidad en personas inmunocomprometidas, especialmente en aquellas con fibrosis quística, enfermedad granulomatosa crónica, pacientes con ventilación mecánica, personas inmunodeprimidas y personas con una enfermedad subyacente grave.

Así, este Instituto ha identificado a lo largo del tiempo la presencia de microorganismos en algunos productos farmacéuticos, tanto estériles como no estériles.

Sexto: Que, de esta manera, se estima necesario por parte de esta autoridad sanitaria el exigir que los análisis microbiológicos de esterilidad de productos farmacéuticos deben considerar la ejecución de la aptitud del método para *Burkholderia cepacia*. Lo anterior, toda vez que los ensayos de aptitud microbiológicos permiten demostrar que ni el material a ensayar, ni el ensayo al que se somete la muestra, interfieren en la multiplicación o la detección de los microorganismos que pudieran estar presentes en ella.

Esto, siempre procurando la adecuada verificación de los valores de calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos deben mantener.

Séptimo: Que, para el logro de lo anterior, debe tenerse en cuenta que, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 57 del decreto con fuerza de ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, el Instituto de Salud Pública de Chile servirá de laboratorio nacional y de referencia, entre otros, en los campos de la microbiología y farmacología, comprendiéndose entre sus atribuciones, según lo dispuesto en el artículo 59 del mismo cuerpo legal, las de ejercer las actividades relativas al control de calidad de medicamentos, entendiéndose que en esa actividad se encuentra contemplada, entre otras, la de controlar las condiciones de internación, exportación, fabricación, distribución, expendio y uso a cualquier título de estos productos.

Octavo: Que, de esta manera, se dispondrá en lo resolutivo la obligatoriedad de incorporar nuevas cepas a la exigencia de demostración de aptitud de método microbiológico en ensayos de esterilidad y ausencia de patógenos de productos farmacéuticos, por lo que

Teniendo presente lo dispuesto en el Título I del Libro Cuarto y en los Títulos II y III del Libro Décimo, todos del Código Sanitario; lo dispuesto en el decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud; en el decreto exento N° 919 de 2015, que Aprueba la Norma Técnica N° 180 sobre Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) para laboratorios de microbiología farmacéutica; en la resolución N° 262, de 2019, de esta procedencia; en la resolución N° 340, de 2023, que crea el Grupo de trabajo para el desarrollo de estrategias sanitarias ante brotes de *Burkholderia cepacia*; en la resolución exenta N° 1.881, de 2022, de esta procedencia; en el oficio Ord. N° 793 de 21/08/2018, sobre exigencia de contar con aptitud del método para ensayos microbiológicos; en los artículos 59 letra b), 60 y 61 letra b) del decreto con fuerza de ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del decreto ley N° 2.763, de 1979, y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469; en la resolución N° 7, de 2019, de la Contraloría General de la República; y, en uso de las facultades que me confiere el decreto N° 23, de 2024, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente

Resolución:

1.- Establécese la obligatoriedad de incorporar el complejo Burkholderia en los ensayos de aptitud de método microbiológico del ensayo de esterilidad de los productos farmacéuticos estériles.

Las cepas corresponderán a las siguientes:

- Burkholderia cepacia; ATCC 25416, NCTC 10743 o CIP 80.24
- Burkholderia cenocepacia; ATCC BAA-245 o LMG 16656
- Burkholderia multivorans; ATCC BAA-247, LMG 13010, CCUG 34080, CIP105495, DSM 13243 o NCTC13007.

2.- Otórgase un plazo de 12 meses, contados desde la publicación de esta resolución en el Diario Oficial, para implementar lo dispuesto en el numeral precedente.

3.- Previénese a los titulares de registros sanitarios de productos farmacéuticos que, sin perjuicio que la obligación específica de incorporar nuevas cepas a la exigencia de demostración de aptitud de método corresponda a laboratorios de control de calidad, dicha circunstancia no los exime de dar cumplimiento a sus obligaciones en su calidad de titulares, en tanto responsables del registro sanitario de que se trate.

En tal sentido, y en virtud de lo dispuesto en el artículo 71 del decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, debe tenerse presente que los titulares de registros serán siempre los responsables finales de la seguridad y eficacia de sus productos, junto a las demás obligaciones que le impone la normativa aplicable.

En consecuencia, los titulares de registro sanitario deberán siempre velar por que los establecimientos autorizados en sus respectivos registros que practiquen el control de calidad, cuenten con las aptitudes de método necesarias para sus productos.

Lo anterior, también respecto de aquellos agentes que, sin tener un registro sanitario, obtengan una autorización sanitaria para importar y usar los mismos en conformidad al artículo 99 del Código Sanitario, así como también para los elaboradores de preparaciones magistrales estériles.

4.- Publíquese el texto íntegro del presente acto administrativo en el Diario Oficial, así como en el sitio web institucional (www.ispch.cl).

Anótese, comuníquese y publíquese.- Fresia Catterina Ferreccio Readí, Directora, Instituto de Salud Pública de Chile.