



Gobierno de Chile

APRUEBA "NORMA TÉCNICA PARA EL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS HEMODERIVADOS" N° 240

MINISTERIO DE SALUD
GABINETE MINISTERIAL
DIVISIÓN JURÍDICA

AAI/UMC/FRR/CR/CSO/MOP/JPO



SANTIAGO, 13 FEB 2025

EXENTO N° 13 /

VISTO, Lo dispuesto en los artículos 32 N° 6 y 35, de la Constitución Política de la República; lo dispuesto en el decreto con fuerza de ley N° 725, de 1967, del Ministerio de Salud Pública, que aprueba el Código Sanitario; lo señalado en el decreto con fuerza de ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija 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 el Decreto supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano ; ORD. N°784/2022, del Instituto de Salud Pública de Chile; lo solicitado en Memorándum B35/50 de 2024 de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción; y la Resolución N° 7, de 2019, de la Contraloría General de la República; y

CONSIDERANDO,

1° Que, al Ministerio de Salud le compete ejercer la función que corresponde al Estado de garantizar el libre e igualitario acceso a las acciones de promoción, protección, recuperación de la salud y de rehabilitación de la persona enferma; así como coordinar, controlar y, cuando corresponda, ejecutar las acciones.

2° Que, el Decreto Supremo N°3, de 2010, del Ministerio de Salud que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, establece requisitos técnicos para la presentación de antecedentes para optar a registro sanitario de un medicamento, especificando también, los requisitos según el tipo de producto, dentro de los cuales se incluyen los biológicos y hemoderivados.

3° Que, de acuerdo a lo señalado por el Instituto de Salud Pública de Chile, mediante su oficio ORD N°784/2022, como consecuencia de las solicitudes de registro presentadas, se ha constatado la brecha de la falta de regulación en el control de materia prima de los productos hemoderivados, surgiendo la necesidad de abordar los requisitos y documentación específica que debe ser tenida a la vista para la autorización de registro sanitario de los referidos medicamentos, así como las medidas de vigilancia que pueden establecerse en la misma actuación.

4° Que, por lo expuesto, se ha desarrollado el proyecto de "Norma Técnica para el Registro de Productos Farmacéuticos Hemoderivados", con el objetivo de asegurar la calidad, seguridad y eficacia de los productos que se autoricen.

5° Que, este proyecto es una norma complementaria a la reglamentación farmacéutica, el cual fue revisado, actualizado y

consensuado entre personeros de la Agencia Nacional de Medicamentos del ISP y el Departamento de Políticas y Regulaciones Farmacéuticas, Prestadores de Salud y Medicinas complementarias de la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción de la Subsecretaría de Salud Pública.

6° Que, atendidos los procedimientos internos de la referida División y los compromisos internacionales con la Organización Mundial del Comercio, el proyecto fue puesto en Consulta Pública Nacional e internacional, por intermedio de SUBREI/MINREL, y tras el periodo de 60 días corridos, no fue recibida ninguna observación ni comentario.

7° Que, por lo anteriormente señalado,

DECRETO:

1° **APRUÉBASE** el texto de la Norma Técnica N° 240 denominado "Norma Técnica para el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Hemoderivados", cuyo texto se adjunta y forma parte del presente decreto, el que consta de 12 páginas, visado por la División de Políticas Públicas Saludables y Promoción de la Subsecretaría de Salud Pública. Todas las copias de la norma en referencia deberán guardar estricta concordancia con el texto original.

2° **PUBLÍQUESE**, por el Departamento de Políticas y Regulaciones Farmacéuticas de Prestadores de Salud y de Medicinas Complementarias, el texto íntegro de "Norma Técnica para el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Hemoderivados", y el del presente decreto en el sitio www.minsal.cl, a contar de la total tramitación de este último.

3° **DÉJASE** constancia que la Norma Técnica para el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Hemoderivados entrará en vigencia el primer día hábil del séptimo mes posterior a su publicación en el Diario Oficial.

4° **REMÍTASE** un ejemplar de la "Norma Técnica para el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Hemoderivados" al Instituto de Salud Pública de Chile.



ANÓTESE Y PUBLÍQUESE. -

Handwritten signature in blue ink.

**ANDREA ALBAGLI IRURETAGOYENA
MINISTRA DE SALUD (S)**

DISTRIBUCIÓN:

- Jefa de Gabinete Sra. Ministra
- Jefe de Gabinete Subsecretaría de Salud Pública
- División de Políticas Públicas Saludables y Promoción.
- División Jurídica
- Oficina de Partes

NORMA TÉCNICA PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS HEMODERIVADOS

Versión actualizada - Enero 2024

1.- OBJETIVO

- 240

La finalidad de esta norma técnica es establecer los requisitos y la documentación a presentar para solicitar el registro sanitario y además, entregar elementos para la vigilancia de hemoderivados de uso humano para asegurar la calidad, seguridad y eficacia de estos productos, reforzar la importancia de las buenas prácticas de manufactura, así como incorporar definiciones completas y actualizadas que sirvan de guía para reguladores y regulados de manera de otorgar transparencia y mayor conocimiento.

2.- INTRODUCCIÓN

Los hemoderivados de origen plasmático presentan algunas características particulares dadas por la naturaleza biológica del material del que proceden. Así, por ejemplo, pueden estar contaminados por agentes patógenos transmisibles por vía sanguínea. La seguridad de estos productos depende, por tanto, del control de los materiales de partida, del origen de los mismos y de los procesos de fabricación subsiguientes, incluida la remoción e inactivación de los virus. Puesto que la calidad del producto terminado puede verse afectada en todas las fases de su fabricación, incluida la recolección de sangre o plasma, todas las operaciones deben por consiguiente efectuarse conforme a un sistema adecuado de aseguramiento de la calidad y a las normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) vigentes.

3.- ALCANCE:

Esta norma aplica al registro sanitario de los productos farmacéuticos derivados de sangre o plasma humano y describe aspectos específicos relacionados a la manufactura y control de estos productos, en los cuales es indispensable una particular atención en las etapas de fabricación con el fin mantener los atributos de calidad y minimizar el riesgo de contaminación microbiana en el producto final.

4.- GLOSARIO:

Hemoderivados: Medicamentos que corresponden a la clase de "Productos biológicos" derivados de la sangre o plasma humano, obtenidos por procedimientos industriales, cuya materia prima sea la sangre o el plasma humano. Estos medicamentos incluyen, especialmente, la albúmina, los factores de coagulación y las inmunoglobulinas de origen humano, excluidos la sangre completa, el plasma y las células sanguíneas de origen humano.



Productos de la Sangre: Cualquier sustancia para uso terapéutico derivada de la sangre humana, incluyendo sangre completa, sus componentes empleados para transfusión y productos medicinales derivados del plasma

Plasma: Porción líquida remanente después de la separación física de los elementos celulares de la sangre total, a través de procesos de sedimentación, centrifugación u obtenida por plasmaféresis.

Plasma Fresco: Plasma obtenido de una unidad de sangre total, en un sistema cerrado, utilizado o procesado dentro de un plazo máximo de 12 horas después de extraída la sangre, con enfriamiento inmediato.

Plasma fresco congelado: Componente preparado desde sangre total o de plasma obtenido por aféresis, congelado en un período y temperatura que permitan mantener en forma adecuada los factores lábiles de la coagulación

Plasma Remanente: Plasma obtenido a partir de plasma fresco, plasma fresco congelado, o plasma congelado después de retirado uno o más hemocomponentes, debiendo ser nuevamente congelado y almacenado a temperatura no superior a - 20° C.

Plasma Recuperado: Plasma que no reúne los requisitos de plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado o plasma remanente y que se destina exclusivamente a la producción de hemoderivados, debiendo ser almacenado a temperatura no superior a - 20° C.

Plasma pobre en factor VIII (Plasma sin factor VIII): Componente preparado del plasma fresco por remoción del crioprecipitado.

Aféresis: El proceso por el cual uno o más componentes sanguíneos se obtienen selectivamente de un donante extrayendo sangre completa, separándola por centrifugación y / o filtración en sus componentes, y devolviendo los que no se requieren al donante.

Plasmaféresis: Procedimiento de obtención de plasma a partir de la recolección de sangre total, donde los elementos celulares son recuperados y devueltos al donante durante la donación.

Unidad de Plasmaféresis: Volumen de plasma obtenido en un proceso único de plasmaféresis, de un solo donante, en un sistema cerrado, apirógeno estéril y en recipiente único.

Crioprecipitado: Preparado bruto rico en Factor de coagulación VIII, obtenido de unidades de plasma provenientes de unidades de sangre total y/o unidades de plasmaféresis, a través de un procedimiento que incluye congelamiento, descongelamiento y centrifugación en frío.



Fraccionamiento: Procedimiento a que se somete un componente sanguíneo primario para obtener otros componentes

Fraccionamiento de Plasma: Conjunto de procedimientos físicos y/o químicos utilizados para la obtención de productos derivados de plasma.

Mezcla Inicial (Pool de Plasma): Volumen resultante de la mezcla de un número variable de unidades de plasma o unidades de plasmaféresis, utilizado como materia prima en el proceso de manufactura de hemoderivados.

Producto Concentrado A Granel (Bulk Concentrado): Producto intermedio constituido por material concentrado y purificado, obtenido por procesamiento de la mezcla inicial.

Producto A Granel (Bulk Final): Solución estéril, apirógena, obtenida a partir del producto concentrado a granel, acondicionado en un único recipiente y debidamente identificado.

Producto Hemoderivado Terminado: Producto estéril y apirógeno, envasado en un único ciclo de llenado aséptico, en envases definitivos herméticamente sellados, rotulado y listo para su distribución a cualquier título.

Procesos de inactivación o remoción de patógenos: Procesos validados, diseñados para eliminar, inactivar o reducir lo más posible la carga de agentes patógenos.

Plasma para fraccionamiento: el plasma para fraccionamiento es la parte líquida de la sangre humana que queda tras separar los elementos celulares de la sangre cuando ésta se recoge en un recipiente que contenga un anticoagulante, o cuando se separa por filtración continua, o por centrifugación de sangre anticoagulada por el procedimiento de aféresis; se emplea en la fabricación de medicamentos derivados de plasma, en particular albúmina, factores de coagulación e inmunoglobulinas de origen humano.

Plasma Master File (PMF): documento definido por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) que se entiende por "aquella documentación independiente y separada del expediente de autorización de comercialización que contiene toda la información pormenorizada pertinente sobre las características de todo el plasma humano empleado como material de partida y/o materia prima para la fabricación de subfracciones o fracciones, constituidas por los excipientes y principios activos, que forman parte del plasma, de los medicamentos derivados o productos sanitarios".



5.- CONTROL DE MATERIA PRIMA

Atención al Donante de Plasma (Por donación de sangre total, o por aféresis)

El plasma debe ser obtenido desde donaciones de sangre total o por aféresis, realizadas en sitios fijos o móviles de donación debidamente autorizados.

La información asociada a cada donación de plasma empleado como materia prima debe ser suficiente para permitir contactar al donante de plasma en caso de ser requerido, debiendo incluir la entrevista de estado de salud y estilo de vida, establecimientos de recolección de sangre, resultados de exámenes y cualquier otro antecedente asociado que debe poder ser trazada hasta su origen,

La flebotomía para extracción de sangre total o de plasma por aféresis debe ser realizada controlando las condiciones de asepsia. Será necesario disponer de registros de control de las actividades relativas a lograr este objetivo.

Si el plasma empleado como materia prima proviene de donaciones realizadas en territorio nacional, serán aplicables las disposiciones de la Norma General Técnica N°212/2021 "Norma que regula la atención y selección de donantes de sangre total y por aféresis en sitio fijo y colecta móvil". o cualquier otra disposición emanada del Ministerio de Salud que reemplace, modifique o complemente la normativa vigente

Análisis de muestras de Laboratorio (Serología e Inmunoematología)

Cada unidad de plasma empleada para la producción de hemoderivados, independientemente de su origen (Donación de sangre total o por aféresis), debe contar al menos con estudios de laboratorio realizados de manera individual para:

- Serología microbiológica para VIH, Hepatitis B, Hepatitis C, Sífilis y HTLV I/II.
- Serología microbiológica para Parvovirus humano B19.
- Análisis inmunoematológicos para clasificación ABO-RhD y detección de anticuerpos irregulares eritrocitarios.

Las metodologías empleadas para estudiar el plasma para VIH, Hepatitis B, Hepatitis C, Sífilis y HTLV I/II deben ser equivalentes a aquellas establecidas por el Instituto de Salud Pública de Chile, como laboratorio nacional de referencia. En el caso de la serología microbiológica y la serología inmunoematológica, deberán ser empleadas metodologías validadas por la FDA o CE.

Los laboratorios que realicen los análisis microbiológicos e inmunoematológicos para el plasma empleado como materia prima deberán contar con esquemas de control de calidad interno y externo que den cobertura para cada uno de los analitos medidos, y demostrar la realización de acciones preventivas y correctivas asociadas a desempeños no satisfactorios en los controles internos o externos ejecutados. También debe existir trazabilidad demostrable de los resultados de laboratorio realizados.



6.- FRACCIONAMIENTO

Deberán ser fraccionadas y/o procesadas, y empleadas para uso en medicamentos hemoderivados, únicamente aquellas donaciones donde la entrevista de salud y estilo de vida, proceso de flebotomía y exámenes de laboratorio, y en general cualquier requisito de aceptabilidad del donante estén cumplidos de forma completa.

Se debe proveer información relativa al tipo de plasma obtenido y que es entregado para la producción de fármacos hemoderivados, pudiendo ser:

- Plasma Fresco Congelado.
- Plasma para Industrias.

El tipo de plasma debe ser asignado en función del tiempo transcurrido desde la recolección de la donación, y las condiciones de almacenamiento y transporte hasta su fraccionamiento y congelación. Un porcentaje de la producción del plasma, independientemente de su tipo debe recibir controles de calidad, al menos, relativo al volumen de producto obtenido (independientemente de la forma de obtención), y a factores de coagulación, los cuales deben estar asociados al uso final que se le dará a la materia prima, es decir, qué medicamento hemoderivado se producirá a partir de dichas unidades de plasma.

7.- ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE DE PLASMA

El proceso de transporte del plasma desde el sitio de obtención hasta la planta donde será procesado debe contar con registros e indicaciones para la trazabilidad y además debe venir validado o debe presentar datos que demuestran las debidas condiciones de traslado. Esto implica presentar el resumen del documento de las medidas empleadas que aseguren que el transporte se realiza en condiciones apropiadas (tiempo y temperatura) y la confirmación que las condiciones están validadas.

En virtud de la variabilidad esperada de las condiciones de transporte, se debe contar con una vigilancia continua y registro de todas las condiciones ambientales críticas a las cuales el producto es sometido durante el traslado; condiciones que aplican tanto a los productos intermedios en la producción de hemoderivados como al producto terminado.

8.- PLASMA MASTER FILE

Para el control de calidad del plasma y en caso que el producto haya sido registrado previamente en otra agencia regulatoria deberá presentarse el "Plasma Master File" (para aquellos que sigan las normas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)) o documento similar con contenidos equivalentes.



9.- ANTECEDENTES DE CALIDAD

Presentación de antecedentes de calidad

La presentación de antecedentes se debe ajustar tanto en formato a los requerimientos determinados por el Instituto de Salud Pública mediante la respectiva resolución y cumplir con lo estipulado en el DS MINSAL N° 3/10.

Antecedentes generales del principio activo

Debe acompañarse una descripción del o los principios activos indicando su DCI, código ATC, nombre farmacopeico, estructura, propiedades generales o cualquier otro tipo de información relevante que la autoridad requiera.

Composición del producto terminado

Debe presentarse la fórmula de manera completa de forma cuali y cuantitativa, más el exceso y sobre llenado en caso de que haya.

Debe presentar la fórmula del solvente en caso de que lo incluya.

Proceso de producción

Debe declarar las plantas de fabricación involucradas en la manufactura del producto farmacéutico, indicando dirección y función que realizan con sus respectivos certificados BPM vigentes y de acuerdo a las actividades señaladas en la solicitud de registro.

Debe presentarse la descripción completa del proceso de producción y cualquier información relevante que la autoridad requiera, desde la toma de materia prima hasta la obtención del producto terminado. Se deben incluir los controles en proceso y los parámetros fisicoquímicos, control de pasos críticos y control de materiales. También debe presentarse la validación del proceso completo.

En caso que la validación sea más antigua que dos años a la fecha de presentación de la solicitud de registro, debe presentarse información que incluya datos de monitoreo de proceso productivo que estén actualizados para demostrar que este se mantiene controlado.

Debe presentarse la validación de remoción de impurezas y contaminantes más el control de su correcta remoción tanto en producción como en producto terminado (reflejado en las especificaciones de producto terminado), la validación de uso y reuso de matrices cromatográficas y la validación de llenado aséptico por simulación de llenado o *media fill*. En caso de haber intermediarios que deban almacenarse o que el proceso tenga periodos de espera, debe haber una validación que justifique las condiciones del almacenamiento del intermediario y el tiempo de espera.

Debe presentarse la validación de remoción e inactivación viral del proceso productivo.



Proceso de producción (Desarrollo farmacéutico)

Debe presentarse antecedentes acerca del desarrollo farmacéutico, indicando el proceso de fabricación y todos los cambios que ha tenido.

Proceso de producción (Validación)

Debe incluirse las validaciones de almacenamiento de los intermediarios, esto implica estudios de estabilidad, validaciones de transporte en caso de que sean trasladados de una planta de fabricación a otra y los controles a realizar (especificaciones, metodología analítica y validación de metodología).

Caracterización del principio activo

Debe presentarse resultados de análisis en lotes de producción que permitan caracterizar las propiedades fisicoquímicas y actividad biológica del o los principios activos.

Control de excipientes

Debe presentar las especificaciones de calidad y señalar la farmacopea de referencia. En caso de no tener referencia farmacopeica o si se basa de una farmacopea que no está reconocida por el DS MINSAL N° 3/10 debe presentar la metodología analítica para el control del excipiente más su validación.

Debe incluir antecedentes sobre el control de agentes adventicios, según lo dispuesto en el literal d.4 del artículo 42° del DS MINSAL N° 3/2010, en aquellos casos que aplique y de nuevos excipientes utilizados por primera vez en un producto farmacéutico.

Si hay excipientes que sean hemoderivados, debe presentar antecedentes del control de plasma; constando en el Plasma Master File correspondiente o documento equivalente.

Deberá acreditarse la ausencia de materias primeras procedentes de especies animales afectadas por Encefalopatía Espongiforme Transmisible (ETT) u otras transmisibles, según lo dispuesto en la letra e.2 del artículo 42° del DS MINSAL N° 3/2010 y en cuanto proceda.

Control de principio activo y de producto terminado

Debe presentar especificaciones del o los principios activos, productos intermediarios y producto terminado con su metodología analítica; validación (solo en caso de corresponder a un método que no esté incorporado en una farmacopea oficialmente reconocida) o verificación; análisis de un mínimo de tres lotes actualizados a los últimos dos años previos a la presentación de antecedentes y la justificación de las especificaciones.

Si la manufactura se realiza en un proceso continuo, no habrá un principio activo aislado, en ese caso, pueden presentarse antecedentes de control de calidad de los productos intermediarios y del producto terminado solamente.



La descripción de la metodología analítica del producto terminado debe acompañarse para todos los ensayos incluidos en las especificaciones de producto terminado.

Estándares de referencia

Debe presentar certificados de análisis actualizados a los últimos dos años de la presentación de la solicitud de registro y antecedentes de obtención y caracterización de los estándares de referencia primario y secundario. Si el estándar de referencia es comercial, debe presentar el certificado de lote debiendo encontrarse vigente.

Sistema cierre envase

Debe presentar descripción, especificaciones y diagramas del sistema de envase cierre para el producto terminado.

Estudios de estabilidad

Debe presentar estudios de estabilidad completos de principio activo (si corresponde) y del producto terminado con datos tabulados. Además, debe presentar el protocolo de estabilidad post aprobación, datos de estabilidad de lotes en curso (*on going*) y el estudio de reconstitución y dilución en caso que aplique. Todo ello de acuerdo con las normas, guías e instructivos de estabilidad de productos farmacéuticos.

Validación de transporte

Debe presentar la validación o calificación de transporte del producto terminado que avale el traslado desde el sitio de fabricación final hasta el país de destino o a otra zona de la región que avale un peor caso. Esto implica presentar el resumen de las medidas empleadas por el solicitante que aseguren que el transporte se realiza en condiciones apropiadas (tiempo y temperatura) y los antecedentes y confirmación que las condiciones están validadas.

En caso de requerir modificaciones al registro sanitario, se debe cumplir con las mismas exigencias descritas en la presente guía según el tipo de modificación solicitada.

10.- ANTECEDENTES DE SEGURIDAD Y EFICACIA

Requisitos de seguridad y eficacia:

- a) El ingreso de la solicitud de registro es a través del procedimiento ordinario, según el artículo 53° letra g) del Decreto Supremo 3/2010 del MINSAL
- b) Deben presentar antecedentes de seguridad y eficacia, según el artículo 36° del Decreto Supremo 3/2010 del MINSAL.

Antecedentes requeridos:

Se deben presentar los resúmenes de los expertos para los estudios pre-clínicos y estudios clínicos, según el "*Formato de presentación de antecedentes para las Solicitudes de Registro Sanitario de productos Farmacéuticos*", que se encuentre vigente.



Se deben presentar estudios pre-clínicos, considerando la formulación del producto, excipientes y métodos de inactivación viral utilizados: de toxicidad a dosis única y/o dosis repetida, toxicocinética, toxicidad especial (embriotoxicidad, mutagenicidad, carcinogenicidad), toxicidad local (tolerancia local), inmunogenicidad, etc. Los estudios deben venir completos y ordenados de acuerdo a las instrucciones y formatos, dispuestos por el Instituto de Salud Pública. La no presentación de cualquiera de estos estudios deberá ser justificada por el solicitante.

Se deben presentar todos los estudios clínicos efectuados con el producto. Los estudios clínicos deben evaluar la farmacocinética, además de la eficacia y seguridad del producto en la(s) indicaciones solicitadas.

Los estudios clínicos deben venir completos y ordenados según la fase de investigación (fase I, II ó III) de acuerdo al módulo 5 de la Resolución Exenta N° 2232/2020 del Ministerio de Salud. La no presentación de cualquiera de estos estudios deberá ser justificada por el solicitante. Además, deberán señalarse la presentación de publicaciones para avalar la solicitud de registro.

Para la presentación de los antecedentes clínicos, se pueden utilizar las guías referenciales de EMA para investigación clínica de los hemoderivados *Clinical efficacy and safety: blood products (including biotech alternatives)*.

11.- FARMACOVIGILANCIA:

La necesidad de la presentación de un Plan de Manejo de Riesgos (PMR) y/o de Informes Periódicos de Seguridad (IPS), será establecida al momento de otorgar el registro sanitario.

Los hemoderivados, productos biológicos de constitución proteica, tienen riesgos de desarrollar reacciones adversas serias, y dado que el número de pacientes expuestos en la fase de precomercialización no es lo suficientemente grande para detectarlos, la mejor forma de lograr este objetivo es a través de un programa de farmacovigilancia. La necesidad de medidas adicionales de farmacovigilancia como un Plan de Manejo de Riesgos (PMR) y/o de Informes Periódicos de Seguridad (IPS), se determinará bajo resolución fundada de acuerdo a las características del producto y de la información científica emergente de estos medicamentos.

La farmacovigilancia de los medicamentos hemoderivados deberá realizarse en conformidad con lo señalado en el título décimo del DS MINSAL N° 3/10 y en la norma técnica N° 140/12 del Ministerio de Salud, haciendo énfasis en la trazabilidad de estos productos, a través de la identificación del medicamento por su denominación común internacional, su denominación de fantasía con la que se comercializa, su fabricante y el número de lote.

Todas estas exigencias también aplican a las modificaciones de registro sanitario.



12.- CONTROL DE INGRESO AL PAÍS DE PRODUCTO REGISTRADO

Los productos que se aprueben con algún régimen diferente al de fabricación local, al momento de su importación deberá solicitar el CDA Certificado de Destinación Aduanera ante el ISP luego la DIN Declaración de Ingreso (nacionalización y pago de impuestos) en Aduana y finalmente el Uso y Disposición de las mercancías ante el ISP (Ley 18.164/82 y DS3/10) resolución que, de ser favorable, permitirá la distribución en el país de los productos farmacéuticos previa realización de los análisis de control de calidad según lo requerido en DS 3/10 y del Control de Serie o trámites relacionados, según se establezca en el respectivo registro sanitario.

El titular del registro sanitario deberá cumplir con las Normas Técnicas de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución para Laboratorios, Droguerías y Depósitos de productos farmacéuticos de uso humano, según sea el caso.

13.- CONTROL DE SERIE

De acuerdo a lo señalado en el Decreto Supremo N°3/2010 del Ministerio de Salud; aprobatorio del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos farmacéuticos de uso humano, todos los productos biológicos importados o de producción nacional, deben ser sometidos al programa de Control de Serie para controlar en cada importación y lote a lote, el cumplimiento de las especificaciones técnicas de producto terminado (EPT, aprobadas en el proceso de registro del producto), antes de su distribución.

El titular del producto debe realizar una solicitud de control de serie vía plataforma GICONA/ISP o manual, según el Instructivo para el Usuario sobre el Control de Serie de productos farmacéuticos de uso humano y trámites asociados, que disponga el Instituto de Salud Pública.

El titular del producto terminado deberá adjuntar a la solicitud de control de serie la siguiente documentación:

- 1.- Resolución de Uso y Disposición.
- 2.- Certificados de Control de Calidad del plasma usado que deben contener: la trazabilidad de los lotes de plasma usados, análisis de marcadores virales que aseguren la ausencia de virus transmisibles, como: Anti-HIV-1, Anti-HIV-2, HBsAg, Anti-HCv, ADN virus B19, ARN HAV, ARN HEV.
- 3.- Certificado de Control de Calidad del producto terminado del fabricante extranjero o del fabricante nacional, tanto del liofilizado como del solvente, de acuerdo a su presentación y especificaciones del producto terminado (EPT).



4.-En el caso de productos importados terminados o a granel, debe presentar certificado de control de calidad local

5.-Certificado de Liberación de lote por la agencia regulatoria nacional del país de origen (en caso de productos importados terminados o a granel).

6.- Registro de temperatura, desde origen a destino con la trazabilidad del producto y su lote, debidamente firmado por un responsable. Si el registro de temperatura presenta alguna excursión, el solicitante debe justificar y avalar la calidad del producto ingresado, basado en su estudio de estabilidad previo y en los resultados de ensayos de laboratorio.

Una vez evaluado el producto podrá ser distribuido sólo cuando sea liberado conforme por el Laboratorio Nacional de Control a través de la Resolución Aprobatoria de Control de Serie que así lo determine, de lo contrario el producto no podrá ser distribuido y se emitirá la Resolución Denegatoria correspondiente que instruye su destrucción. Con todo y en condiciones de excepción dispuestas en la normativa, el Instituto podrá aprobar la exención total o parcial del control de serie.

14.- PLAZO DE IMPLEMENTACIÓN.

La presente norma técnica entrará en vigencia el primer día hábil del séptimo mes posterior a su publicación en el Diario Oficial.

15. – BIBLIOGRAFÍA

- 1) WHO, Annex 2, Requirements for the collection, processing and quality control o blood, blood components, and plasma derivatives.
- 2) AEMPS, Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario.
- 3) EMA, Guideline on the Scientific Data Requirements for a Plasma Master File (PMF) Revision 1
- 4) FDA, Guidance for Industry – For the Submission of Chemistry, Manufacturing and Controls and Establishment Description Information for Human Plasma-Derived Biological Products, Animal Plasma or Serum-Derived Products
- 5) Use of Serological Tests to Reduce the Risk of Transmission of Trypanosoma cruzi Infection in Blood and Blood Components Guidance for Industry
- 6) Guidance on Therapeutic Product Registration in Singapore, Appendix 8 Guideline on the Registration of Human Plasma-Derived Therapeutic Products
- 7) Convenio de Cooperación en Materia de la salud entre el gobierno de la república argentina y el gobierno de la república de Chile.
- 8) ANMAT, Disposición N°682-2012
- 9) ANMAT, Lineamientos para la Evaluación de Productos Biológicos Vacunas y Hemoderivados



- 10) Ley De Sangre Humana, LEY 22.990, Buenos Aires, 28 de noviembre de 1983, Boletín Oficial, 2 de diciembre de 1983. Vigente, de alcance general Id SAIJ: LNS0003084
- 11) EU Official Control Authority Batch Release, Human Vaccine and Blood Derived Medicinal Products, EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release
- 12) EU Official Control Authority Batch Release, Human Vaccine and Blood Derived Medicinal Products, EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release (OCABR) of Centrally Authorized Immunological Medicinal Products for Human Use and Medicinal Products Derived From Human Blood and Plasma
- 13) EU Official Control Authority Batch Release, Human Blood Derived Medicinal Products, Guideline for Clotting Factor Concentrates, Plasma Inhibitor Concentrates and Fibrin Sealants
- 14) EU Official Control Authority Batch Release, Human Blood Derived Medicinal Products, Guideline for Human Albumin
- 15) EU Official Control Authority Batch Release, Human Blood Derived Medicinal Products, Guideline for Human Immunoglobulin
- 16) EU Official Control Authority Batch Release, Human Blood Derived Medicinal Products, Guideline for Human Plasma (pooled and treated for virus inactivation) (formerly called Solvent Detergent (SD) Plasma)
- 17) EU Official Control Authority Batch Release, Human Vaccine and Blood Derived Medicinal Products, Protocol for Approval of Plasma Pools

