

CIRCULAR EXTERNA 1000-XXX-18

PARA: INDUSTRIA FARMACÉUTICA - TITULARES, FABRICANTES E IMPORTADORES DE REGISTROS SANITARIOS DE MEDICAMENTOS ESTÉRILES.

DE: INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS – INVIMA

ASUNTO: PROCESOS DE ESTERILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS.

FECHA: AGOSTO DE 2018

De acuerdo con los reportes obtenidos relacionados con productos estériles que han presentado contaminación microbiológica, el riesgo que esto conlleva sobre la salud pública y considerando lo descrito en la normatividad referente a medicamentos estériles como son la Resolución 3183 de 1995, que adoptó el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), documento WHO-Serie informes técnicos No.823, la Resolución 1160 de 2016 (vigente para estériles a partir del 9 de abril de 2021) y las farmacopeas oficiales en Colombia, se reitera a Titulares, Fabricantes e Importadores de registros sanitarios de medicamentos estériles, que:

- a. El método de elección para la esterilización de un medicamento, es la esterilización terminal por calor (húmedo o seco) en su envase final. La esterilización por calor seco puede ser apropiada para productos como líquidos no acuosos o polvos secos.
- b. En los medicamentos estériles donde se emplee como método de esterilización la filtración con el subsecuente llenado aséptico, se debe tomar la decisión de usar un método complementario de esterilización terminal por calor (húmedo o seco).
- c. Solo en el caso de principios activos que se afecten por la esterilización térmica y se utilicen como componente de medicamentos estériles, es posible emplear como método de esterilización la filtración con el subsecuente llenado aséptico presentando la debida justificación técnica y científica, y cuando corresponda experimental, junto con los soportes respectivos, que demuestren que el proceso de esterilización elegido es el adecuado y que no presenta ningún tipo de riesgo para la salud de los pacientes.
- d. Es necesario seleccionar el envase que permita la aplicación del óptimo proceso de esterilización para el medicamento. Para un medicamento estéril el uso de materiales de envase sensibles al calor no es una justificación por si sola para la elección del método de esterilización. Así mismo, las consideraciones comerciales no deben ser usadas como justificación para no emplear el método de esterilización terminal que asegure el mayor nivel de esterilidad.
- e. La esterilización por radiación se usa principalmente para la esterilización de materiales y medicamentos sensibles al calor. Debido a que muchos medicamentos y algunos materiales de envasado son sensibles a la radiación, se permite emplear este método cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el medicamento ha sido confirmada experimentalmente. La radiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización terminal.
- f. La esterilización por gases y fumigantes debe ser usada solamente en productos terminados cuando no haya otra alternativa disponible.



Considerando lo mencionado anteriormente, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA, informa a Titulares, Fabricantes e Importadores de registros sanitarios de medicamentos estériles de síntesis química, que con el propósito adicional de la correcta implementación de la Resolución 1160 de 2016 (vigente para estériles a partir del 9 de abril de 2021) deben tener en cuenta lo siguiente:

1. Los medicamentos estériles con registro sanitario, tendrán plazo hasta el 9 de abril de 2021 para contar con un algún método de esterilización terminal por calor. En los casos en que se considere que la calidad del medicamento pueda estar afectada gravemente en sus características y especificaciones por exposición al calor, el titular del registro sanitario deberá presentar la justificación técnica y científica, y cuando corresponda experimental, junto con los soportes respectivos que demuestren que el proceso de esterilización utilizado es el adecuado y que no presenta ningún tipo de riesgo para la salud de los pacientes.

De no contar con la respectiva justificación, el titular del registro sanitario dispondrá hasta el 9 de abril de 2021 para presentar los soportes correspondientes al ajuste del proceso de esterilización del medicamento, con la inclusión o cambio, a la esterilización terminal por calor (húmedo o seco).

2. En los medicamentos estériles que se encuentren en trámite de evaluación de registro sanitario nuevo, que no cuenten con un algún método de esterilización terminal por calor, el interesado en obtener el registro sanitario debe presentar la justificación técnica y científica, y cuando corresponda experimental, de que el medicamento se ve afectado gravemente en sus características y especificaciones por exposición al calor, junto con los soportes respectivos que demuestren que el proceso de esterilización elegido es el adecuado y que no presenta ningún tipo de riesgo para la salud de los pacientes.

En caso que no se cuente con los respectivos soportes, el titular del registro sanitario dispondrá hasta el 9 de abril de 2021, para presentar los soportes correspondientes al ajuste del proceso de esterilización del medicamento, con la inclusión o cambio, a la esterilización terminal por calor (húmedo o seco).

3. Las solicitudes de registros sanitarios nuevos de medicamentos estériles, radicadas a partir del 9 de abril de 2021, deben contar algún método de esterilización terminal por calor o presentar los respectivos soportes que justifiquen, técnica y científica, y cuando corresponda experimentalmente, que la calidad del medicamento pueda estar afectada gravemente en sus características y especificaciones por exposición al calor, junto con los soportes correspondientes que demuestren que el proceso de esterilización utilizado es el adecuado y que no presenta ningún tipo de riesgo para la salud de los pacientes. Igualmente, los medicamentos estériles que se vayan a renovar a partir de esta fecha, ya deben haber realizado las modificaciones correspondientes de acuerdo con lo establecido en la normatividad vigente y las precisiones de la presente circular.

4. Para el producto terminado Agua Estéril para Inyección, se debe considerar que el método técnico viable es la esterilización terminal por calor en su envase final. Los titulares de registro sanitario de este producto dispondrán hasta el 9 de abril de 2021 para realizar el respectivo ajuste.

5. El Invima pondrá a disposición de los interesados los siguientes mecanismos, dependiendo del tipo de trámite a realizar:

- 5.1. En los casos que el medicamento con registro sanitario ya cuente con un método de esterilización terminal por calor, se puede allegar a través de correspondencia la siguiente información:

- 5.1.1. Carta del Director Técnico del laboratorio fabricante describiendo el proceso de esterilización por calor empleado para el producto.

- 5.1.2. Número de Expediente del producto y número del Radicado más reciente en el que se encuentre definido dentro del instructivo de manufactura el proceso de esterilización por calor aprobado, indicando el o los folios correspondientes.



- 5.1.3. Número y fecha de la última Acta de inspección de BPM realizada por el Invima, en la que se describa el proceso de esterilización por calor aprobado. En el caso de países de referencia (Decreto 162/2004), presentar el último Certificado de Inspección de BPM de la agencia correspondiente en el que se describa el proceso de esterilización por calor aprobado o allegar el soporte correspondiente del Laboratorio sobre el proceso de esterilización.
- 5.2. Para presentar la justificación de no uso de un método de esterilización terminal por calor o el ajuste al proceso empleando un método de esterilización terminal por calor, en los medicamentos estériles con registro sanitario, se puede radicar la *“Modificación de registro sanitario de un medicamento por cambios de calidad de alta complejidad con autorización de agotamiento.”*, con tarifa código 4001-8.
- 5.3. En la solicitud de registros sanitarios nuevos la justificación de no uso de un método de esterilización terminal por calor se puede presentar dentro del trámite correspondiente, en igual sentido, si ya cuenta con un método de esterilización terminal por calor, la revisión se realizará dentro de la evaluación del trámite de registro sanitario.
6. En el marco de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), los cambios al proceso de esterilización, equipos o instalaciones deben reportarse al Grupo Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, para el trámite correspondiente.
7. De acuerdo con lo descrito en la Resolución 3183 de 1995, la Resolución 1160 de 2016 (vigente para estériles a partir del 9 de abril de 2021) y las farmacopeas oficiales en Colombia, los medicamentos estériles en todos los casos deben contar entre otros, con lo descrito a continuación, lo cual puede requerirse dentro de las actividades desarrolladas por el INVIMA como son certificaciones de BPM, Registros Sanitarios, etc.:
- I. Validación del proceso de esterilización terminal o en caso contrario la validación del proceso de envase por medio de llenado aséptico, según corresponda.
 - II. Evaluación y control de la biocarga (Bioburden) previo a la esterilización.
 - III. Procedimientos y soportes de la verificación de la integridad de filtro al inicio y al final del proceso de filtración.
 - IV. Validación de la prueba de retención y compatibilidad de los filtros frente al producto a filtrar.
 - V. Validación de las metodologías para realizar la prueba de endotoxinas y test de esterilidad.
8. Cuando el agua para inyección como materia prima se use en la preparación de soluciones parenterales sometidas a una esterilización terminal por calor, esta debe contar con medios adecuados para minimizar el crecimiento microbiano o someterse, previo al uso, a un proceso de esterilización por calor y a partir de entonces protegerla de la contaminación microbiana. Para soluciones parenterales que no son esterilizados en el envase final, esterilizar primero el agua para inyección y a partir de entonces protegerla de la contaminación microbiana.

En caso que los interesados presenten dudas o inquietudes con respecto a la presente circular o a los procesos de esterilización de los medicamentos, podrán elevar sus consultas a través de correspondencia a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

JAVIER HUMBERTO GUZMAN CRUZ
Director General del Invima

V°B°