



NACIONAL



**DISPOSICION 3779/1998**

**ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y  
TECNOLOGIA MEDICA (ANMAT)**

Especialidades medicinales - Normas generales para la producción de productos hemoderivados de origen plasmático - Guía para Inspecciones a Laboratorios Productores e Importadores de Hemoderivados - Aprobación.

Fecha de Emisión: 04/08/1998; Publicado en: Boletín Oficial, 21/08/1998

Artículo 1° - Establécense como Normas Generales para la Producción de Productos Hemoderivados de Origen Plasmático las que se detallan en el Anexo I de la presente Disposición que forma parte integrante de la misma.

Art. 2° - Apruébase la Guía de Inspecciones para Laboratorios Elaboradores e Importadores de Productos Hemoderivados que figura como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

Art. 3° - Comuníquese a las Cámaras y demás Entidades Profesionales.

Art. 4° - Anótese, comuníquese, a quienes corresponda. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese PERMANENTE.

**ANEXO I**

**A.1. Definición Descriptiva**

Los hemoderivados son productos farmacéuticos (Disposición ANMAT N° 3555/96 o Disposición vigente) obtenidos a partir de plasma humano, sometidos a procesos de industrialización y normatización que le confieren cualidades de estabilidad, actividad y especificidad.

**A.2. Terminología**

**A.2.1. Unidad**

Volumen de sangre total o de uno de sus componentes, obtenido por extracción única de un solo donante, en un sistema cerrado, apirógeno y estéril, en un único recipiente, conteniendo solución anticoagulante y preservativa.

**A.2.2. Unidad De Sangre Total**

Unidad recolectada del sistema venoso de un solo donante, en una única donación, en un sistema cerrado, apirógeno y estéril, en un único recipiente, conteniendo solución anticoagulante y preservativa, que no fue sometida a ningún proceso de separación física de sus componentes.

**A.2.3. Hemocomponente (Componente)**

Parte de una unidad de sangre total separada de la misma por procesos físicos.

**A.2.4. Procesamiento De Sangre**

Conjunto de procedimientos físicos utilizados para la obtención de hemocomponentes a partir de unidades de sangre total o de otro hemocomponente.

**A.2.5. 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.

#### A.2.6. Plasma Fresco Congelado (PFC)

Plasma fresco, cuyo proceso de congelamiento se ha completado en un plazo máximo de 8 horas después de extraída la sangre, debiendo ser almacenado a temperatura no superior a los 20°C bajo cero.

#### A.2.7. Plasma Congelado

Plasma obtenido de una unidad de sangre total, separado en un sistema cerrado, cuyo proceso de congelamiento se ha completado en más de 8 horas después de la extracción debiendo ser almacenado a temperatura no superior a 20°C bajo cero.

#### A.2.8. 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 bajo cero.

#### A.2.9. 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 bajo cero.

#### A.2.10. 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.

#### A.2.11. 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.

#### A.2.12. Crioprecipitado

Preparado bruto conteniendo Factor 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.

#### A.2.13. Materia Prima

Toda sustancia de calidad definida, utilizada en la producción de hemoderivados, excluyéndose los materiales de envase.

#### A.2.14. Fraccionamiento De Plasma

Conjunto de procedimientos físicos y/o químicos utilizados para la obtención de productos hemoderivados, a partir de plasma.

#### A.2.15. 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 obtención de hemoderivados.

#### A.2.16. Producto Concentrado A Granel (Bulk Concentrado)

Material concentrado y purificado, obtenido por procesamiento de la mezcla inicial.

#### A.2.17. Producto A Granel (Bulk Final)

Solución estéril, apirógena, obtenida a partir del producto concentrado a granel, acondicionado en un único recipiente y debidamente identificado.

#### A.2.18. Producto Envasado

Producto a granel, envasado en un único ciclo de llenado aséptico, en envases definitivos y sellados.

#### A.2.19. Inactivación/Remoción Viral

Proceso validado, autorizado por la Autoridad Sanitaria competente, diseñado para remover/inactivar virus infecciosos.

#### A.2.20. Lote

Conjunto de envases definitivos cerrados herméticamente que contienen un producto homogéneo en su composición, que ha sido llenado, y de ser necesario, liofilizado en un solo ciclo de trabajo.

#### A.2.21. Producto Terminado

Producto farmacéutico que ha pasado por todas las fases de producción y acondicionamiento. Después de ser liberado, el producto terminado constituye el

medicamento listo para su uso.

#### A.2.22. Certificación de Instituciones Hemoterapéuticas Proveedoras de Materia Prima (plasma y/o Crioprecipitado)

Actividad realizada por el productor de hemoderivados en la/s institución/es hemoterapéutica/s proveedora/s de materia prima y que tiene por objeto certificar que el proveedor cumple con las normas de selección de donantes, extracción, control serológico, procesamiento, conservación y transporte y que posee un sistema seguro de identificación de materia prima y de los procesos de obtención de la misma.

#### A.2.23. Validación

Acto documentado que comprueba que cualquier técnica de control, proceso, equipamiento, material, actividad o sistema, permite alcanzar los resultados esperados.

### A.3. NORMAS GENERALES DE PRODUCCION Y CONTROL

#### A.3.1. Generalidades

A.3.1.1. La materia prima para la obtención de hemoderivados de origen plasmático puede ser plasma fresco, plasma fresco congelado, plasma congelado, plasma recuperado, plasma remanente o crioprecipitado, debiendo cada unidad ser identificada de manera de permitir relacionarla correctamente con el donante y la respectiva fecha de donación.

A.3.1.2. La materia prima para la producción de hemoderivados debe ser obtenida y abastecida por instituciones hemoterapéuticas debidamente autorizadas por la autoridad sanitaria competente.

A.3.1.3. Las unidades de plasma deben ser provenientes de unidades de sangre total y/o plasmaféresis obtenidas de dadores sanos que hayan sido sometidos a exámenes médicos rigurosos y cuya historia clínica haya sido conscientemente estudiada. La selección de donantes y los criterios de aceptabilidad del plasma deberán estar de acuerdo con todos los criterios de la Resolución del Ministerio de Salud y Acción Social N° 702/93: Normas de Medicina Transfusional o Resolución Vigente.

A.3.1.4. Cada unidad de sangre utilizada en la producción de hemoderivados, debe ser sometida individualmente y considerada no reactiva, a los siguientes controles serológicos: Determinación de anticuerpos anti virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1 y 2, Determinación de anticuerpos anti virus de Hepatitis C y Determinación de Antígeno de superficie de virus de Hepatitis B.

A.3.1.5. El productor de hemoderivados es responsable del control serológico de todas las unidades de plasma, de plasmaféresis, y/o crioprecipitado que serán utilizadas en la producción.

A.3.1.6. La planta productora de hemoderivados, debe certificar los procedimientos operativos de la o las instituciones hemoterapéuticas que suministran la materia prima. Esta certificación deberá efectuarse como mínimo una vez cada doce meses.

A.3.1.7. Todas las materias primas utilizadas en los procesos de producción de hemoderivados deben ser sometidas a Control de Calidad según lo establecido en la Disposición ANMAT 1231/94 (o Disposición vigente). Los ensayos realizados deben cumplir con los requisitos establecidos en las monografías descriptas en Farmacopeas internacionalmente reconocidas.

A.3.1.8. El fabricante de hemoderivados es responsable de la calidad de todas las materias primas utilizadas para la obtención de estos productos.

A.3.1.9. Los procedimientos físico - químicos de purificación de proteínas para la obtención de hemoderivados, deben concluir en preparaciones proteicas eficaces y seguras para el uso endovenoso o intramuscular.

A.3.1.10. Todos los procedimientos utilizados para la producción y control de hemoderivados deben ser validados regularmente de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos vigentes.

A.3.1.11. La garantía de eficacia y seguridad del producto no puede ser asumida "a priori" cuando nuevos procesos de producción son introducidos, a menos que los mismos sean validados y que se demuestre que el producto obtenido por tales procesos está de acuerdo con los criterios y límites establecidos en el presente reglamento.

A.3.1.12. No deben utilizarse equipamiento, procedimientos ni materiales que puedan

introducir componentes alérgicos en el producto final.

A.3.1.13. Todos los frascos - ampollas y tapones utilizados como envase primario de hemoderivados deben cumplir con los requisitos para envasado de productos inyectables (Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos vigentes).

A.3.1.14. Todos los materiales que hayan estado en contacto con hemocomponentes y/o hemoderivados deben ser descontaminados por métodos de comprobada acción bactericida, fungicida y viricida antes de ser utilizados.

A.3.1.15. Los residuos de la producción deben ser eliminados según lo establecido en la Ley de Residuos Peligrosos N° 24.051 o legislación vigente.

A.3.2. Procedimientos Operativos Standard (P.O.S.) De Producción Y Control.

A.3.2.1. Todas las actividades desarrolladas en una Planta Productora de hemoderivados, deben cumplir rigurosamente los Procedimientos Operativos Standard de Producción y Control. Tales Procedimientos deben ser revisados y actualizados periódicamente y aprobados por la Dirección Técnica de la Planta productora.

A.3.3. Registros

A.3.3.1. La Planta productora de hemoderivados debe mantener, para cada lote producido, registros:

A.3.3.1.1. De la materia prima utilizada, incluyendo en la misma la lista de unidades de plasma y/o plasmaféresis, y los resultados de los controles serológicos realizados.

A.3.3.1.2. De los procedimientos de producción y control.

A.3.3.1.3. De los resultados obtenidos.

A.3.3.1.4. De su distribución.

A.3.3.2. Estos registros, deben estar disponibles hasta cinco años después de expirado el plazo de validez de los respectivos lotes de hemoderivados.

A.3.3.3. Deben también, ser mantenidos los registros de uso, calibración, limpieza y mantenimiento de todos los equipamientos utilizados en el proceso.

A.3.4. Conservadores y Estabilizantes.

A.3.4.1. No deben ser agregados conservadores a los hemoderivados de uso endovenoso.

A.3.4.2. Los antibióticos no deben ser utilizados como conservadores ni con ningún otro propósito, en el procesamiento del plasma o en el producto final.

A.3.4.3. Pueden ser utilizados estabilizantes a fin de prevenir la desnaturalización proteica de los hemoderivados.

A.3.5. Contaminación Por Microorganismos.

Todas las etapas del proceso de producción deben realizarse de modo que se evite la contaminación por cualquier microorganismo. Los controles de la contaminación durante el proceso de preparación deben conducir a detectar e identificar microorganismos eventualmente contaminantes.

A.3.6. Instalaciones.

A.3.6.1. Las instalaciones destinadas al fraccionamiento de plasma deben ser diseñadas y tener ubicación física tal que permitan la ejecución de las operaciones inherentes al trabajo y al buen desempeño en el área, los procedimientos de limpieza y mantenimiento, deben estar de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para productos farmacéuticos en vigencia.

A.3.6.2. Las diferentes operaciones: almacenamiento de materia prima, fraccionamiento, inactivación viral, liofilización, control de calidad, embalaje, rotulado y almacenamiento del producto terminado, etc., deben ser efectuadas en áreas separadas.

A.3.6.3. El plasma debe ser almacenado a una temperatura no superior a los 20°C bajo cero, en instalaciones que solamente serán utilizadas para este fin.

A.3.6.4. El fraccionamiento del plasma debe llevarse a cabo de forma tal de minimizar el riesgo de contaminación microbiológica y desnaturalización proteica; usando sistemas cerrados o protegidos.

A.3.6.4.1. En caso de no contar con un sistema cerrado el área de fraccionamiento de plasma debe ser como mínimo clase 100.000.

A.3.6.5. El área de fraccionamiento debe ser distinta de aquella donde se realice el

procesamiento de proteínas de origen no humano, manipulación de material microbiológico o de animales.

A.3.6.6. Después de la filtración esterilizante, el producto debe ser envasado bajo condiciones asépticas en un área clase 100 (flujo laminar), con un entorno clase 10.000 como mínimo.

A.3.6.7. El área o sector donde se lleva a cabo la mezcla inicial debe ser, como mínimo, clase 100.000.

A.3.6.7. Equipamientos.

A.3.7.1. Los equipamientos utilizados en la recolección, procesamiento, almacenamiento y distribución de materias primas, producto semielaborado o lote de producto terminado, deben cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) para productos farmacéuticos en vigencia.

A.3.7.2. Los equipamientos utilizados en todas las operaciones de producción de hemoderivados deben ser sometidos a mantenimiento y calibración periódica, de acuerdo con los manuales de los fabricantes.

A.3.7.3. Las superficies que entran en contacto con el plasma y sus fracciones o con solventes, no deben interactuar con los mismos. Las superficies metálicas deben ser resistentes a abrasivos y a la corrosión.

A.3.7.4. Los equipamientos deben ser de fácil limpieza, desinfección y/o esterilización.

A.3.7.5. Todos los agentes químicos utilizados como desinfectantes, deben ser completamente eliminados, antes que el equipamiento sea reutilizado.

A.3.8. Insumos

A.3.8.1. Agua Para Inyectables

A.3.8.1.1. El agua utilizada en el proceso, tanto en la formulación del producto acabado a granel como en el lavado final del equipamiento y de todos los recipientes, debe ser de calidad para inyectables, de acuerdo con Farmacopeas internacionalmente reconocidas.

A.3.8.2. Vapor Puro

A.3.8.2.1. El vapor para la limpieza y desinfección de los equipamientos y de los recipientes debe ser obtenido a partir de agua de calidad para inyectables.

A.3.9. Personal

A.3.9.1. La planta productora de hemoderivados debe tener un Director Técnico, profesional farmacéutico responsable ante la autoridad sanitaria, del cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura, buenas prácticas de laboratorio, normas de bioseguridad y de la implementación de un programa de aseguramiento de la calidad.

A.3.9.2. El personal involucrado en Control de Calidad, debe ser independiente de la producción y su jefe debe reportar directamente al Director Técnico.

A.3.9.3. Las personas que trabajan en una planta de producción de hemoderivados, deben ser entrenadas en sus funciones, en cuanto a las Buenas Prácticas de Fabricación (BPF), Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), Aseguramiento de la Calidad y en los Procedimientos de Bioseguridad.

A.3.9.4. Las personas que manipulan sangre, sus componentes y derivados o trabajan en áreas donde estos materiales son procesados, deben utilizar equipamiento de contención primaria (guantes, protectores para ojos).

A.3.9.5. Todo personal, previamente a su contratación debe ser sometido a exámenes clínicos y de laboratorio. Estos exámenes deben ser repetidos anualmente.

A.3.9.6. El personal deberá informar sobre cualquier trastorno (por ejemplo, diarrea, tos, resfríos, piel o cabello infectados, heridas, fiebre de origen desconocido) que puedan provocar la diseminación de cantidades o tipos anormales de microorganismos en el ambiente de trabajo.

A.3.9.7. Los portadores de enfermedades infecto-contagiosas, a criterio médico, deben ser temporaria o definitivamente apartados de la producción.

A.3.9.8. Las personas que trabajan directamente con sangre, sus componentes y derivados, deben ser inmunizados contra Hepatitis B y otras enfermedades transmitidas por sangre.

ANEXO II

Para consultar el/los anexo/s dirigirse al Boletín Oficial , Suipacha 767 planta baja.

