

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmед.sld.cu

18/10/07 AÑO VI I

NÚMERO 00-61
ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 53/2007. Regulación 48/2007. Requisitos para aplicar y/o Diseñar un Ensayo de Disolución en Cápsulas y Tabletas de Liberación Inmediata. Resolución No. 82/2007.

REPÚBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

RESOLUCIÓN No. 53 / 07

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No.73, de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 152 de fecha 29 de diciembre de 1999, quien resuelve, fue designado como Director en funciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120, de fecha 12 de agosto de 1994, se faculta al CECMED para emitir regulaciones, instrucciones y otros documentos de carácter obligatorio que se requieran para el funcionamiento de la actividad de que es rector y para determinar los métodos de análisis de referencia para el control estatal de cada medicamento.

POR CUANTO: Las formas farmacéuticas sólidas de tabletas y cápsulas son ampliamente utilizadas en la terapia convencional, por lo que se hace necesario establecer los requisitos para diseñar y/o aprobar los ensayos de disolución que aseguren que las mismas lleguen al paciente con la calidad requerida.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas;

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la Resolución No. 48-2007 "Requisitos para aplicar y/o aprobar un ensayo de disolución en cápsulas y tabletas de liberación inmediata" que se anexa a la presente Resolución y forma parte integrante de la misma.

SEGUNDO: La presente Resolución entrará en vigor a partir del día hábil siguiente a su emisión.

NOTIFÍQUESE a los fabricantes de cápsulas y tabletas de liberación inmediatamente pertenecientes al Grupo Empresarial Quimefa, a los Laboratorios Novatec y al CINC, así como a cualquier otro fabricante nacional o extranjero que solicite, el Registro, Renovación o Modificación de un producto fabricado en las formas farmacéuticas referidas anteriormente.

COMUNÍQUESE: a cuantas personas naturales, o jurídicas procedan.

PUBLÍQUESE: en el ámbito regulador del CECMED

ARCHÍVESE el original de la presente Resolución en el Protocolo de las Disposiciones Jurídicas del CECMED.

DADA en Ciudad de La Habana a los 24 días del mes Julio del 2007.

"Año del 48 Aniversario."

Dr. RAFAEL B. PÉREZ CRISTÍA

Director.

CONTENIDO

1	Generalidades	3
2	Definiciones	3
3	Procedimiento para realizar perfiles de disolución. Comparación	6
4	Estrategia para establecer las especificaciones de disolución	7
4.1	Para un medicamento nuevo.	7
4.2	Para un medicamento conocido de fuentes múltiples.	9
5	Casos Especiales	9
6	Propuesta de estrategia para conocer la relación entre las especificaciones de disolución de un medicamento y las variables críticas de fabricación	10
7	Validación y verificación de las especificaciones de disolución	11
8	Importancia del ensayo de disolución y de los perfiles en la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos de fuentes múltiples	12
9	Presentación de resultados	13
10	Bibliografía	14
11	Anexos	
	Anexo 1. Lista A de Productos de Comparación OMS, 2005	15
	Lista B de Productos de Comparación que no poseen un innovador reconocido.	21
	Anexo 2. Listado de algunos ingredientes farmacéuticos activos esenciales de la lista modelo de OMS y su clasificación biofarmacéutica (SCB)	24
	Listado de algunos ingredientes farmacéuticos activos de la lista modelo complementaria de OMS y su SCB	28
	Anexo 3. Variables aleatorias que deben ser controladas para alcanzar la calibración mecánica de un equipo de disolución	30

1. GENERALIDADES:

- 1.1 El ensayo de disolución es una prueba físico-química utilizada para evaluar la calidad de un producto farmacéutico tomando como base la velocidad de disolución de los ingredientes farmacéuticos activos presentes en las formas de dosificación tributarias a este índice. Presenta las ventajas y limitaciones propias de un ensayo *in vitro*, pero cuando se presenta con un diseño adecuado:
- Garantiza la calidad lote a lote de un producto.
 - Es una guía para el tecnólogo que desarrolla nuevas formulaciones.
 - Asegura la calidad del producto después de ciertos cambios postregistro.
 - Es un parámetro importante para evaluar la estabilidad de las formas farmacéuticas (tabletas y cápsulas).
 - Alerta sobre problemas potenciales de biodisponibilidad.
- 1.2 Objetivos y alcance:

Esta regulación persigue los siguientes objetivos:

- Establecer los requisitos que deben tenerse en cuenta para tabletas y cápsulas de liberación inmediata al diseñar un ensayo de disolución o aceptar uno que ya esté diseñado.
- Proporcionar información acerca de la metodología requerida para comparar los perfiles de disolución.
- Servir de guía a la Industria Farmacéutica Nacional en el proceso de desarrollo del producto y en la de documentación para la solicitud del registro sanitario de medicamentos en las formas farmacéuticas que requieren este índice.
- Esclarecer los elementos a tener en cuenta para evaluar la relación entre las especificaciones de disolución de un medicamento y las variables críticas de fabricación.
- Esta regulación aplica para todas las tabletas, tabletas revestidas, cápsulas duras y blandas de liberación inmediata cuyo IFA sea de acción sistémica y no se aplica a las tabletas o cápsulas de liberación inmediata cuyo IFA sea de acción *in situ*, además no se aplica a los supositorios, transdérmicos y otras formas farmacéuticas.

2. DEFINICIONES:

15

Las definiciones dadas a continuación se aplican a los términos empleados en esta regulación. Es posible que tengan significados diferentes en otros contextos:

- 2.1 Bioequivalencia:** Condición que se da entre dos medicamentos que son equivalentes farmacéuticos y que muestran similar biodisponibilidad (velocidad y magnitud) después de la administración en la misma dosis molar a la que sus efectos se espera que sean esencialmente los mismos, según una serie de criterios establecidos.
- 2.2 Condición de insaturación:** Se establece cuando el volumen final del medio de disolución sobrepasa de 5 a 10 veces el volumen de saturación del ingrediente farmacéutico activo en el mismo.
- 2.3 Disolución rápida:** Cuando el 85% o más de la cantidad de IFA declarada en la etiqueta del medicamento se disuelve durante 30 minutos usando el aparato 1 de la USP a 100 rpm o el aparato 2 a 75 rpm en 900 mL o menos de cada uno de los siguientes medios: HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado (FGS) sin enzima (pH 1,2), tampón de pH 4,5 y tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado (FIS) sin enzima.
- 2.4 Disolución muy rápida:** Cuando más del 85% de la cantidad de IFA declarada en la etiqueta del medicamento se disuelve durante los primeros 15 minutos usando el aparato 1 de la USP a 100 rpm o el aparato 2 a 75 rpm en 900 mL o menos de cada uno de los siguientes medios: HCl 0,1N o Fluido Gástrico Simulado (FGS) sin enzima (pH 1,2), tampón de pH

- 4,5 y tampón de pH 6,8 o Fluido Intestinal Simulado (FIS) sin enzima.
- 2.5 **Ensayo discriminatorio:** Ensayo *in vitro* que nos permite detectar cambios en la calidad de un medicamento a niveles que inclusive pueden ser imperceptibles para el organismo humano.
- 2.6 **Ensayo de disolución biorrelevante:** Ensayo de disolución para el que haya sido establecida la correlación *in vivo in vitro* (CIVIV) o al menos la relación *in vivo in vitro* (IVIV).
- 2.7 **Ensayo de disolución *in vitro* para control de calidad:** Ensayo de disolución que generalmente procede de una farmacopea, puede constar de una sola determinación para el caso de los productos de liberación inmediata y de tres o más puntos para productos de liberación modificada.
- 2.8 **Ensayo de equivalencia *in vitro*:** Ensayo de disolución, en el cual se generan perfiles de disolución entre el producto de multiorigen y el producto comparador en tres medios: pH 1,2; pH 4,5 y pH 6,8.
- 2.9 **Factor de similitud (f_2):** Factor matemático que se utiliza como herramienta para determinar la similitud del porcentaje de disolución entre dos curvas que se comparan.
- 2.10 **Farmacopea oficial:** Documento que reconoce un país como referencia para garantizar la calidad de las materias primas y formas terminadas. En Cuba según los requerimientos de registro vigentes, son oficiales las farmacopeas:
- Farmacopea Internacional de la OMS, USP de los Estados Unidos de Norteamérica, BP Británica y FE de la Unión Europea.
- 2.11 **Formulación extrema:** Formulación que ha sido fabricada modificando al menos una variable crítica de fabricación (VCF) y que presenta una velocidad de disolución diferente a la formulación original, pero que en los límites superior e inferior mantiene su bioequivalencia con ésta.
- 2.12 **Ingrediente farmacéutico activo (IFA):** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias que es utilizada en la producción de un medicamento, usadas para ejercer la actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, cura, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para afectar la estructura y función del organismo.
- 2.13 **Lote Piloto:** Es el que se fabrica con la formulación y materiales de envase propuestos para la comercialización, pero de menor tamaño que el industrial, por procedimientos que representen y simulen la escala industrial. En general, para formas orales sólidas son aceptables como representativos los lotes pilotos de escala correspondiente a 1/10 del tamaño del de producción o de 100 000 unidades de tabletas o cápsulas, cuando esto es mayor.
- 2.14 **Medicamento de liberación inmediata:** Forma de dosificación que libera el IFA rápidamente, es decir, aquellas cuyo patrón de liberación no ha sido modificado a propósito para prolongarlo o para introducir un retardo en su inicio.
- 2.15 **Medicamento multiorigen (de Fuentes Múltiples):** Son productos farmacéuticamente equivalentes que se fabrican por diferentes fabricantes en el mundo y que pueden o no ser equivalentes desde el punto de vista terapéutico.
- 2.16 **Medicamento nuevo:** Es aquel en que debe demostrarse mediante evidencias, su calidad, seguridad y eficacia y cuyo tiempo de uso establecido es menor de cinco (5) años.
- 2.17 **Perfil de disolución:** Determinaciones sucesivas del porcentaje de IFA liberado en intervalos de tiempo determinados. Cuenta con más de tres determinaciones.
- 2.18 **Producto de referencia,** Formulación de referencia o Producto de Comparación: Es generalmente el producto innovador y posee la demostración de su calidad, eficacia y seguridad, cuando el innovador no está disponible también puede ser un producto líder del mercado para el cual se han establecido y documentado sus características u otro que ha sido reconocido como tal por el CECMED y con el cual deben desarrollarse los perfiles de disolución comparativos u otros estudios. (Ver anexo No.1, Lista de productos de comparación para estudios de Intercambiabilidad, publicada por la OMS).
- 2.19 **Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB):** Clasifica los IFAs según la solubilidad y la permeabilidad. Define entre otros, los siguientes términos:
- Clase 1:** IFAs que presentan una solubilidad alta y una permeabilidad alta.
- Clase 2:** IFAs que presentan una solubilidad baja y una permeabilidad alta.
- Clase 3:** IFAs que presentan una solubilidad alta y una permeabilidad baja.
- Clase 4:** IFAs que presentan una solubilidad baja y una permeabilidad baja.
- Ingrediente farmacéutico activo altamente soluble:** Cuando la cantidad de IFA presente en la forma de dosis más alta es capaz de disolverse al menos en 250 mL de buffer ajustado entre pH 1,2 y 6,8.
- Ingrediente farmacéutico activo altamente permeable:** Aquella que se absorbe en el humano en al

menos el 85 % en ausencia de inestabilidad documentada en el tracto gastrointestinal.

3. Procedimiento para realizar perfiles de Disolución. Comparación

- 3.1 Seleccionar el método de disolución a ensayar.
- 3.2 Escoger más de 3 tiempos de muestreo, se recomienda tomar alícuotas del medio de disolución cada 15 minutos, a menos que los IFAs presentes en la formulación sean muy solubles y se disuelvan rápidamente (clases 1 y 3), en tales casos se debe muestrear cada 5 ó 10 min. El último tiempo elegido debe ser aquel tiempo que garantice una disolución de 85 % con respecto a la cantidad establecida en las especificaciones de etiquetado, si la cantidad máxima disuelta es inferior al 85 % deseado, entonces el último tiempo debe ser definido como aquel en el cual se alcanza la meseta en el perfil de disolución *in vitro*. Se propone elegir como posibles tiempos de muestreo 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.
- 3.3 Ensayar en idénticas condiciones de ensayo 12 unidades del producto tomado como referencia y 12 unidades del producto de prueba. Muestrear para ambos casos, en todos los tiempos elegidos.
- 3.4 Calcular el porcentaje de liberación del IFA en cada punto, hallar el valor medio de disolución y la desviación estándar relativa en cada intervalo de tiempo para cada una de las curvas.
- 3.5 Comparar los perfiles obtenidos para demostrar si son similares o no.

La comparación de los perfiles puede realizarse a través de cualquier modelo matemático estadísticamente fundamentado, a continuación se propone un modelo independiente usando el factor (f_2).

Para aplicar el mismo es necesario cumplir los siguientes requisitos:

- Solo un punto de los elegidos puede liberar más del 85 % del ingrediente farmacéutico activo.
- El valor de la desviación estándar relativa para el primer punto no puede ser mayor de un 20 % y para los restantes puntos, no mayor de un 10 %.

El factor de similitud (f_2) se determina usando la ecuación siguiente:

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[1 \oplus \left(1/n \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2 \right]^{-0.5} \right\} * 100$$

Donde:

n = Número de puntos en el tiempo.

Rt = Promedio del % disuelto del producto de referencia en cada intervalo de tiempo.

Tt = Promedio del % disuelto del producto a ensayar en cada intervalo de tiempo.

Si el valor obtenido se encuentra en el intervalo comprendido entre 50 y 100, los perfiles de liberación del IFA desde las formulaciones que se comparan son similares.

4. Estrategia para establecer las especificaciones de disolución.

- 4.1 Para un medicamento nuevo.
- 4.1.1 Caracterizar la solubilidad del IFA a través de curvas de pH/solubilidad, a 37 °C ±1 °C, en medio acuoso. Realizar un mínimo de tres réplicas en cada determinación. Las concentraciones que se estudien tienen que estar en correspondencia con la solubilidad acuosa del ingrediente farmacéutico activo a la dosis mayor que haya sido formulada.
- 4.1.2 Determinar el pKa del IFA en cuestión.
- 4.1.3 Estudiar la condición de insaturación del o de los ingredientes farmacéuticos activos presentes en la muestra.
- 4.1.4 Determinar la permeabilidad del IFA, en el caso de que no se cuente con los recursos necesarios, determinar al menos, el coeficiente de partición: agua/octanol.
- 4.1.5 Siempre que sea posible, se debe especificar la clase a la cual pertenece el IFA en estudio según el SCB, esta información puede ayudar a seleccionar las condiciones óptimas para este ensayo.
- 4.1.6 Desarrollar y validar una técnica de análisis para determinar el porcentaje de ingrediente farmacéutico activo, ver acápite 7.2.
- 4.1.7 Estudiar el efecto de la filtración y elegir un método que no interfiera en la determinación del IFA.
- 4.1.8 Realizar perfiles de disolución generados bajo condiciones medias de disolución, como cesta entre 50 y 100 rpm, o paleta entre 50 y 75 rpm, en diferentes medios de disolución en el entorno de relevancia fisiológica (pH: 1,2 - 4,5 y 6,8).
- 4.1.9 Seleccionar tiempos de muestreo que permitan caracterizar adecuadamente la curva ascendente y la meseta del perfil de disolución.
- 4.1.10 Realizar la CIVIV y determinar el poder discriminante del ensayo (Ver punto 6 de esta regulación).
- 4.1.11 Establecer las especificaciones del ensayo en cuanto a: tipo de aparato a emplear, composición y volumen del medio de disolución, velocidad de rotación del aparato, tiempo o tiempos de muestreo, volumen de muestra a tomar, método de análisis, y la cantidad o cantidades de ingredientes farmacéuticos activos que deban disolverse en el intervalo o intervalos de tiempo prescritos. Las especificaciones son elegidas en base al ensayo que mejor correlacione y que a su vez sea discriminante.

4.1.12 Usando las especificaciones establecidas anteriormente, realizar perfiles de disolución en los lotes de escalado, así como en los correspondientes al estudio de estabilidad.

4.1.13 Comparar dichos perfiles con los obtenidos para la formulación que fue empleada durante el desarrollo del ensayo, en caso de que no se cumpla el criterio de similitud hacer los ajustes pertinentes, analizando caso a caso cada una de las situaciones.

Siempre que se desarrolle un ensayo de disolución nuevo, es necesario tener la certeza de que el mismo es lo suficientemente discriminatorio como para poder garantizar la calidad de los lotes que van a ser estudiados.

4.2 Para un medicamento conocido de fuentes múltiples.

Las especificaciones del ensayo de disolución para los productos multirigen se establecen sobre la base de las categorías que se mencionan a continuación:

4.2.1 Cuando el ensayo de disolución del medicamento aparece en las Farmacopeas Oficiales.

Se adoptan las condiciones que refiere el ensayo expuesto en cualquiera de las Farmacopeas Oficiales.

Una vez que se declare el ensayo adoptado, el medicamento tiene que cumplir con el mismo durante todo el período de vigencia asignado.

Cuando el CECMED lo considere necesario podrá solicitar datos adicionales como: demostrar similitud entre el producto en estudio y el producto de referencia.

4.2.2 Cuando el ensayo de disolución del medicamento no aparece en las Farmacopeas Oficiales y está disponible el ensayo de disolución del medicamento de referencia en otra literatura.

- Se adoptan las condiciones del ensayo de disolución del medicamento de referencia o comparación.

Una vez que se declare el ensayo adoptado, el medicamento tiene que cumplir con el mismo durante todo el período de vigencia asignado.

Cuando el CECMED lo considere necesario podrá solicitar datos adicionales como: demostrar similitud entre el producto en estudio y el producto de referencia, de acuerdo con las disposiciones vigentes para la demostración de intercambiabilidad terapéutica.

4.2.3 Cuando el ensayo de disolución del medicamento no aparece en las Farmacopeas Oficiales y no está disponible el ensayo de disolución del medicamento de referencia.

Inicialmente debe realizarse una revisión bibliográfica con el objetivo de conocer las características físico químicas del ingrediente o los ingredientes farmacéuticos activos presentes en

la forma farmacéutica, lo cual es un punto de partida en la elección de las condiciones que van a ser empleadas en su fabricación y en el establecimiento de los índices de calidad y sus controles.

En este caso, para establecer el ensayo de disolución se debe adoptar la metodología expuesta en el acápite 4.1, con la ventaja de que se puede obtener mucha información de la literatura especializada.

Por lo general los medicamentos comprendidos en este caso, contienen IFA(s) cuya clasificación biofarmacéutica es conocida y las bases científicas que sustentan la misma simplifican la CIVIV, aunque la meta suprema es contar con ensayos de disolución biorrelaevantes, el CECMED solo solicitará datos adicionales de estudios *in vivo*, cuando lo considere necesario, por ejemplo: cuando se empleen nuevos excipientes o cantidades atípicamente grandes de los excipientes comúnmente usados.

5 Casos Especiales.

5.1 Ensayo de disolución en dos puntos.

Los medicamentos que presenten ingredientes farmacéuticos activos poco solubles en agua (clases del SCB 2 y 4), deben ser tratados de una manera más rigurosa con el fin de garantizar el rendimiento del producto *in vivo*. En estos casos se recomiendan pruebas de disolución en más de un punto.

Por lo general se diseña un ensayo que consta de dos determinaciones, una a los 15 minutos (en la cual se establece un porcentaje de liberación determinado), y otra a un tiempo que garantice una disolución de 85 % con respecto a la cantidad establecida en las especificaciones del etiquetado o al tiempo en el cual se alcanza la meseta, esta segunda determinación debe realizarse a los 30, 45 o 60 minutos (punto tardío).

Alternativamente el control de calidad de estos medicamentos también puede realizarse a través de un perfil de disolución.

5.2 Ensayo de disolución de dos etapas.

Este caso es muy útil para medicamentos que se presentan en forma de cápsulas de gelatina o para las tabletas con cubierta de gelatina que muestran una disminución en el perfil de disolución a lo largo del tiempo.

Para demostrar que esta disminución no debe afectar el desempeño *in vivo* de la formulación es necesario demostrar al menos que se mantiene la similitud en la cinética de disolución entre la formulación en cuestión y un lote del producto recién fabricado de la formulación que fue aprobada para su comercialización. (Ver epígrafe 3 de esta regulación).

En estos casos se repite el ensayo empleando perfiles de disolución que reflejen con mayor precisión las condiciones fisiológicas tanto en el estómago como en el intestino.

Si el medio de disolución es agua o es un medio ácido (pH menor de 6,8), se repetirá el ensayo agregando por cada 1000 mL una cantidad de pepsina purificada de forma tal que la actividad resultante sea menor o igual a 750 000 unidades. Si el

medio tiene un pH superior a 6,8 entonces debe agregarse una cantidad de pancreatina que garantice que la actividad de la proteasa sea igual o menor que 1 750 unidades por 1000 mL.

Se decidirá prolongar la vida útil del producto mientras se demuestre que cuando se realiza el ensayo usando las cantidades recomendadas o menos, de las enzimas correspondientes existe similitud entre el producto recién fabricado y el producto de prueba.

El CECMED analizará esta variante caso a caso y cuando lo considere necesario podrá solicitar datos adicionales como: demostrar similitud entre el producto en estudio y el producto de referencia.

6 Propuesta de estrategia para establecer la relación entre las especificaciones de disolución de un medicamento y las variables críticas de fabricación (VCF).

El estudio de los factores que pueden modificar la disolución es un proceso para determinar la relación entre los cambios realizados a un medicamento y los resultados obtenidos en los estudios *in vivo* - *in vitro*. El objetivo de realizar un estudio que involucre todos los factores, es garantizar que puedan realizarse cambios postregistro que no conlleven a estudios adicionales *in vivo*.

Los cambios en las variables críticas de fabricación más generales son: variación en la formulación, variación en el proceso, equipamiento, materiales y métodos de fabricación.

Para conocer la relación entre las especificaciones de disolución de un medicamento y las variables críticas de fabricación se recomienda como mínimo:

- Preparar dos o más lotes extremos.
- Estudiar sus características de disolución *in vitro*.
- Realizar perfiles de disolución para la formulación que ha sido aprobada para su comercialización (usarla como referencia) y para los lotes extremos.
- Comparar los resultados obtenidos y determinar por métodos estadísticos apropiados si los perfiles de las formulaciones de prueba son semejantes a la empleada como referencia.

En caso que las formulaciones extremas, sean similares con el medicamento usado como referencia, lotes futuros con características de disolución intermedias serán similares.

Esta metodología ofrece la posibilidad de asegurar la calidad y el rendimiento estable del medicamento, así como para demostrar si un ensayo es discriminatorio o no.

Los ensayos de disolución discriminatorios son sensibles a otros cambios como son por ejemplo: variaciones en la especificación de un ingrediente farmacéutico activo, de un material inicial, de un material intermedio y/o de un reactivo empleado en el proceso de fabricación de un ingrediente farmacéutico activo, sustitución de un excipiente por otro, cambio en la especificación de un excipiente, cambio en el peso del recubrimiento de las tabletas o cápsulas sin cambios cualitativos ni cuantitativos en la composición ni en la masa promedio.

Nota: El CECMED podrá solicitar estudios *in vivo* en aquellos casos en que los considere necesario.

7 Validación y verificación de las especificaciones de disolución.

La validación de un sistema *in vitro* se realiza a través de un sistema *in vivo*.

- 7.1 Validación de un sistema *in vitro*:
 - 7.1.1 Usar una o más formulaciones extremas.
 - 7.1.2 Realizar el perfil de disolución de dicha o dichas formulaciones y el perfil de la formulación elegida para la comercialización.
 - 7.1.3 Comprobar a través de métodos estadísticos apropiados que ambos perfiles de disolución son diferentes.
 - 7.1.4 Evaluar las formulaciones *in vivo* en un grupo de voluntarios sanos según los criterios vigentes en la regulación de bioequivalencia.
 - 7.1.5 Establecer el criterio de bioequivalencia entre ellas según la regulación vigente.

Análisis de los resultados que se obtengan:

- A. Si los dos productos muestran diferencias en los perfiles de disolución y en las características *in vivo*, el sistema es válido, es decir el sistema queda validado.
- B. Si no hay diferencias *in vivo*, los resultados pueden ser interpretados como una verificación de que los límites escogidos para preparar las formulaciones extremas pueden ser aún más amplios, es decir, que los límites escogidos anteriormente quedan amparados dentro de este estudio.

- 7.2 Validación de la técnica de análisis para determinar el porcentaje disuelto.
 - 7.2.1 Efectuar la validación del ensayo de disolución según los criterios que aparezcan en la regulación de validación vigente. Determinar la concentración de las soluciones usando materiales de referencia cuya trazabilidad sea conocida y certificada según se establece en la regulación de materiales de referencia vigente.
 - 7.2.2 Validar además, los parámetros intrínsecos del ensayo de disolución:
 - Estabilidad de las soluciones analíticas
 - Evaluación del filtro y
 - Automatización.

Estabilidad de las soluciones analíticas: Se debe determinar la estabilidad del medicamento en el fluido de disolución a 37 °C durante dos horas y la estabilidad del lote y de las soluciones de trabajo a 25 °C, por lo menos durante veinticuatro horas, para determinar si las muestras se pueden mantener sin modificación durante un tiempo prolongado antes del análisis o de lo contrario asignar el tiempo de vida útil de las mismas.

Evaluación del filtro: Este parámetro debe ser estudiado debido a la necesidad de filtrar los medios de disolución antes de

comenzar el ensayo y antes de la cuantificación. Típicamente se utiliza un filtro desechable con un tamaño de poro entre 0,2 y 10 μm . El mismo, además, debe ser compatible con el medio de disolución y no debe alterar significativamente la concentración del medicamento en la solución.

Automatización. La validación de los sistemas automatizados es similar a la validación realizada para el muestreo manual, con la particularidad de que es necesario demostrar que el IFA en estudio no se adsorbe en las tuberías del sistema y que el arrastre del sistema automatizado no introduce errores de cuantificación significativos. La validación de los procedimientos automatizados en comparación con los procedimientos manuales tiene que estar bien documentada.

8. Importancia del ensayo de disolución y de los perfiles en la intercambiabilidad terapéutica de medicamentos de fuentes múltiples.

Los perfiles de disolución comparativos son una herramienta que también puede ser usada en los casos en los que se considere que los estudios *in vitro* son suficientemente representativos y que no son necesarios estudios *in vivo*. Resulta siempre una premisa, que los productos farmacéuticos multiorigen hayan sido fabricados conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación y hayan sido rotulados adecuadamente, conforme se establece en la regulación vigente del CECMED sobre intercambiabilidad terapéutica. En estos casos se encuentran:

A. Formulaciones farmacéuticas que pueden demostrar intercambiabilidad terapéutica a través de ensayos *in vitro*.

Se aplica a formas sólidas orales de liberación inmediata de disolución rápida que presentan ingredientes farmacéuticos activos que cumplan con los criterios establecidos por el SCB y que se encuentren aceptados o incorporados a la regulación del CECMED al efecto, la cual es consistente con las normativas regulatorias internacionales reconocidas por OPS/OMS.

En los casos que proceda, será necesario presentar perfiles de disolución comparativos (ver epígrafe 3), para demostrar que las mismas presentan una cinética de disolución semejante a la de la formulación de referencia en el rango de pH fisiológico (1,2; 4,5 y 6,8) usando cesta a 100 rpm o paleta a 75 rpm. Si el producto de referencia y las fortalezas en estudio liberan 85% o más de la cantidad etiquetada del IFA en 15 minutos o menos usando los tres medios de disolución no es necesario calcular el factor de similitud (f_2).

B. Formulaciones con cambios post aprobación. Demostración de la intercambiabilidad terapéutica con el producto sin modificar mediante ensayos *in vitro*.

En ciertos casos la equivalencia terapéutica entre formulaciones de liberación inmediata antes y después de ciertos cambios posteriores a la aprobación, puede demostrarse mediante ensayos *in vitro*. Estos ensayos deben realizarse según las disposiciones vigentes en el CECMED sobre modificaciones postregistro.

En los casos que proceda, (como por ejemplo, cambio de fabricante o cambios menores en la formulación) será necesario presentar los perfiles de disolución comparativos para demostrar que tanto el producto anterior al cambio como el producto posterior al mismo exhiben perfiles de disolución similares (ver epígrafe 3).

El ensayo de disolución empleado para la comparación de los perfiles tiene que ser el mismo que está aprobado por el CECMED para el producto anterior al cambio.

C. Formulaciones de liberación inmediata que presentan fortalezas comprendidas en el rango de una o varias con bioequivalencia estudiada, por lo que su comportamiento *in vivo* está amparado por estos estudios si se demuestra la similitud entre las formulaciones mediante estudios *in vitro*.

Cuando se formulan nuevas dosificaciones de un producto que demostró ser bioequivalente con el producto de comparación estas últimas se pueden exonerar de estudios *in vivo* según se establece en la regulación del CECMED vigente sobre ensayos de biodisponibilidad y bioequivalencia.

Usualmente se estudia *in vivo* la formulación de mayor fortaleza, sin embargo a veces se elige la de menor fortaleza por razones de seguridad, en tales casos se debe asegurar que con dosis mayores no hay problemas de solubilidad.

En los casos que proceda, será necesario presentar perfiles de disolución comparativos (ver epígrafe 3), para demostrar que las nuevas fortalezas presentan una cinética de disolución semejante a la que demostró ser bioequivalente.

El ensayo de disolución empleado en dicha comparación tiene que ser el mismo que el que está aprobado por el CECMED para la formulación estudiada *in vivo*.

Si el producto que demostró ser bioequivalente con el producto de comparación y las nuevas fortalezas en estudio, liberan 85% o más de la cantidad etiquetada del IFA en 15 minutos o menos usando los tres medios de disolución en el rango de pH fisiológico (1,2; 4,5 y 6,8), entonces no es necesario calcular el factor de similitud (f_2).

9. Presentación de resultados:

Cuando se realice un estudio de disolución la documentación presentada deberá incluir al menos:

- 9.1 Antecedentes completos del producto en estudio y el certificado de análisis del lote empleado.
- 9.2 Nombre comercial del producto de comparación usado, Denominación Común Internacional, forma de dosis, fortaleza, fabricante, número de lote y fecha de vencimiento.
- 9.3 Condiciones experimentales del estudio incluyendo el aparato empleado, la velocidad y el medio de disolución, el método de valoración de las muestras y la validación respectiva.
- 9.4 Resultados de la verificación del equipo de disolución empleado.

- 9.5 Porcentajes de liberación individuales y promedios, (incluyendo desviación estándar y desviación estándar relativa), calculados con respecto a la dosis declarada del fármaco.
- 9.6 Los gráficos de los perfiles y los resultados estadísticos sobre la comparación del producto en estudio y el de referencia.
- 9.7 Las referencias bibliográficas utilizadas.

10. Bibliografía:

1. PNO: 07.001. Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones, CECMED, 1995.
2. Farmacopea Española. Ministerio de Sanidad y Consumo, Secretaría General Técnica, y el Boletín Oficial del Estado. España, 1999.
3. US Pharmacopeia and National Formulary, People United States Pharmacopeial Convention. USA, 2006.
4. Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA, 1997.
5. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The correlation of in vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. Pharmaceutical Research, vol. 12, No. 3, Gordon L. Amidon et al, 1995.
6. Shah, V.P. et al. "Influence of Higher Rate of Agitation on Release Patterns of Immediate Release Drug Products". Journal of Pharmaceutical Science, 81: 500-503, 1992.
7. Regulación del CECMED 23-2000: "Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos". Ciudad de la Habana, 2000.
8. Regulación del CECMED 18-1999: "Requerimientos para el estudio de biodisponibilidad y bioequivalencia". Ciudad de la Habana, 1999.
9. Regulación del CECMED 20-2001: "Regulación de Materiales de Referencia para Medicamentos". Ciudad de la Habana, 2001.
10. Regulación del CECMED 41-2005: "Regulación de Validación Requerimientos para la demostración de intercambiabilidad terapéutica para el Registro de productos farmacéuticos multiorigen". Ciudad de la Habana, 2005.
11. Regulación del CECMED No. 22-2005. de Métodos Analíticos. Ciudad de La Habana, 2005.
12. Guía para la Industria. "Exenciones de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación biofarmacéutica". CDER, 2000.
13. Guidance of Industry. Q7A Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologic Evaluation and Research (CBER), August 2001.
14. WHO Technical Report Services, Series 937, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Fortieth Report, Geneva, 2006.
(Ver. Anexo1 y 2)

Anexo 1. Lista A de Productos de Comparación. OMS, 2005.

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Primer mercado	Fabricante
Abacavir (*)	Tab, 300 mg (como sulfato)	ZIAGEN		Glaxo SmithKline
Albendazol	Tableta masticables 200 mg Y 400 mg	Zentel	Francia	SmithKline Beecham
Amilorida Clorhidrato	Tableta 5 mg	Midamor	Reino Unido	Merck Sharp & Dohme
Aminofilina	Tabletas 125 mg	Aminophylin	Alemania	Altana Pharma AG
Acido Aminosalicilico (Acido p-aminosalicilico)	Tabletas 500 mg			
Amitriptilina Clorhidrato	Tableta 25mg	Elavil	EUA	Zeneca
Amlodipine	Tableta 10 mg			
Amodiaquina (*)	Tableta 153 mg y 200 mg (base)	FLAVOQUINE	Francia	Laboratorios Aventis
Amoxicilina	Cápsulas 250 mg, 500 mg	Amoxil	Reino Unido	SmithKline Beecham
	Tabletas 250 mg, 500mg			
Artemeter+ Lumefantrina (*)	Tabletas, 20 mg+ 120 mg	RIAMET (Coartem)	Suiza	Novartis
Artesunato (*)	Tabletas 50 mg	ARSUMAX	Francia	Sanofi-Synthelabo
Atenolol	Tabletas 50 mg, 100 mg	Tenormin	Reino Unido	Zeneca
Azitromycina (*)	Cápsulas 250 mg, 500 mg	ZITHROMAX		Pfizer
Benznidazol	Tabletas 100 mg	Radanil	Argentina, Brasil, Suiza	Roche
Biperiden Clorhidrato	Tabletas, 2 mg	Akineton	Alemania	Desma GmbH
Calcio Folinato	Tabletas 15 mg			
Captopril	Tabletas ranurada 25 mg	Capoten	EUA	Bristol-Myers Squibb
Carbamazepina	Tabletas ranurada 100 mg, 200 mg	Tegretol	Suiza	Novartis
Cefixima (*)	Cápsula 400mg	SUPRAX		Rhone-Poulenc

				Rorer
Clorambucil	Tabletas, 2 mg			
Cloranfenicol	Cápsula 250mg	Chloromycetin	EUA	Parke-Davis

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Primer mercado	Fabricante
Cloroquina Fosfato	Tabletas 25 mg, 100 mg, 150 mg, 500 mg	Alaren Fosfato	EUA	Sanofi Winthrop
Clorfenamina Hidrógeno Maleato	Tabletas 4 mg	Chlortrimeton	EUA	Schering-Plough
Ciclosporina	Cápsulas 25 mg	Sandimmun	Suiza	Novartis
Cimetidina	Tabletas 200mg	Tagamet	SmithKline Beecham/Francia	
Ciprofloxacina Clorhidrato	Tabletas 250 mg, 500 mg	Ciprobay CIPRO (*)	Alemania	Bayer <u>HealthCare</u>
Clindamicina (*)	Cápsulas 150 mg	CLEOCIN		Pharmacia & Upjohn
Clofazimina	Cápsulas 50 mg, 100 mg	Lamprene	Suiza	Novartis
Clomifeno citrato	Tableta 50 mg	Clomid	EUA	Hoeschst Marion Roussel
Clomipramina Clorhidrato	Cápsulas 10 mg, 25 mg	Anafranil	Suiza	Novartis/
Clonazepam	Tabletas ranurada 500 µg	Rivotril	Suiza	Roche
Cloxacilina Sódica	Cápsulas 500 mg, 1 g	Penstaphon Tegopen	Bélgica EUA	Bristol-Myers Squibb
Ciclofosfamida	Tabletas 25 mg, 50 mg	Endoxana	Reino Unido	ASTA Medica
Cycloserina	Tabletas 250 mg, Cápsulas 250 mg			
Dapsona	Tabletas 25 mg, 100mg	Dapsone	EUA	Jacobus
Dexametasona	Tabletas, 500 µg, 4 mg	Decadron	EUA	Merck Sharp & Dohme
Diazepam	Tabletas ranurada 2 mg, 5 mg	Valium	EUA	Roche
Didanosina (*)	Tableta masticables bufereadas, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg	VIDEX		Bristol-Myers Squibb

	Cápsulas 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400 mg			
Doxazocin Mesilato	Tabletas 1 mg, 2 mg y 4 mg	Caldura	Alemania	Pfizer

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Primer mercado	Fabricante
Glicerilo Trinitrato	Cápsula masticable 800 µg	Nitroglycerin	Suiza	Novartis
	Tabletas sublinguales 500 µg	WANDER		
Griseofulvina	Cápsulas 125mg, 250 mg	Grisactin	EUA	Zeneca
	Tabletas, 125 mg, 250 mg	FULCIN		
Haloperidol	Tabletas 2 mg y 5 mg	Haldol	Bélgica	Janssen
Hidralazina clorhidrato	Tabletas 25 mg y 50 mg	APRESOLINE	Holanda Reino Unido	Novartis
Hidroclorotiazida	Tabletas 25 mg y 50 mg	Hydrosaluric	Reino Unido	Merck Sharp & Dohme
Ibuprofeno	Tableta 200 mg	Nurofen	Reino Unido	Boots
Indinavir	Cápsula 200 mg, 333 mg, 400 mg (como sulfato)	CRIXIVAN		Merck & Co.
Isosorbida Dinitrato	Tableta sublingual 5mg	Isordil	EUA	Wyeth-Ayerst
Ivermectina	Tabletas ranurada 6 mg	Mectizan/ Stromectol	Holanda	Merck Sharp & Dohme
Ketoconazol	Tabletas 200 mg	NIZORAL	Bélgica	Janssen
Lamivudina (*)	Tabletas 150 mg	EPIVIR		GlaxoSmithKline
Levamisol clorhidrato	Tabletas 50 mg, 150 mg	ERGAMISOL	Bélgica	Janssen

Levodopa + carbidopa	Tabletas 100 mg+ 10 mg, 250 mg + 50 mg	Sinemet	Italia	Merck Sharp & Dohme
Levofloxacin	Tabletas 250, 500 mg			
Levonorgestrel	Tableta 30 µg	Microval	Alemania	Wyeth-Ayerst
Litio Carbonato	Cápsula 300 mg	Quilonum	Alemania	SmithKlaine Beecham
	Tableta 300 mg			
Lopinavir + Ritonavir (*)	Cápsula 133,3 mg + 33,3 mg	KALETRA		Abbott Laboratories
Mebendazol	Tabletas masticables 100 mg y 500 mg	Vermox	Bélgica	Janssen
Medroxyprogesterona acetato	Tabletas 5 mg	Provera	EUA	Pharmacia-Upjohn
Mefloquina Clorhidrato	Tableta 250 mg	Lariam	Suiza	Roche

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Primer mercado	Fabricante
Metildopa	Tableta 250 mg	Aldomet	España	Merck Sharp & Dohme
Metoclopramida Clorhidrato	Tableta 10 mg	Primperan	Francia	Synthlabo
Nalidíxico Ácido	cápsula 500 mg	Neggran	EUA	Sanofi Winthrop
Nelfinavir (*)	Tableta 250 mg (como mesilato)	VIRACEPT		Pfizer Roche
Neostigmina Bromuro	Tableta 15 mg	Prostigmin	Alemania	Roche
Nevirapina (*)	Tableta 200 mg	VIRAMUNE		Boehringer Ingelheim
Nicosamida	Tabletas masticables 500 mg	Yomesan	Alemania	Bayer
Nifedipino	Cápsula 5 mg, 10 mg	Adalat 5/10	Alemania	Bayer <u>HealthCare</u>
Nifurtimox	Tabletas 30 mg y 120 mg	Lampit	Honduras	Bayer <u>HealthCare</u>
Nitrofurantoína	Tableta 100 mg	Furadantin	Irlanda, Reino Unido	/Procter & Gamble
Nistatina	Tabletas 100 000 UI	Nystan Mycostatine	Francia EUA	Bristol-Myers Squibb
	Tabletas 500 000 UI			

Nofloxacino (*)	Tableta 200 mg, 400mg	TARIVID	Alemania	Aventis Pharma
Oxamniquina	Cápsula 250 mg	Mansil	Brasil	Pfizer
Penicilamina	Cápsulas 250 mg	Cuprimine	EUA	Merck Sharp & Dohme Carter-Wallace
	Tabletas 250 mg	Depen		
Pentamidina (*)	Tabletas 200 mg, 300mg	PENTACARINAT		Aventis Pharma
Prazicuantel	Tabletas 600 mg	Biltricide	Alemania	Bayer HealthCare
Prednisolona	Tabletas 5 mg	Scherisolon	Colombia	Schering
Procainamida Clorhidrato	Tabletas 250 mg y 500 mg	Pronestyl	EUA	Bristol-Myers Squibb
Procarbazina Colrhidrato	Cápsula 50 mg	Natulan	Suiza	Roche
Proguanil Clorhidrato	Tableta 100 mg	Paludrine	Reino Unido	Zeneca

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Primer mercado	Fabricante
Propranolol Clorhidrato	Tabletas 20 mg y 40 mg	Inderal	Japón	Zeneca
	Tabletas 10 y 40mg		Reino Unido	
Pirantel Embonato	Tabletas masticables 250 mg	Combantrin	Alemania	Pfizer
Pirazinamida	Tableta 500 mg	Zinamide	Reino Unido	Merck Sharp & Dohme/
	Tableta 400 mg		Alternativa Subáfrica (*)	Alternativa Rolab (*)
Piridostigmina Bromuro	Tabletas 60 mg	Mestinon	Suiza	Roche
Pirimetamina (*)	Tabletas 25 mg	DARAPRIM (tableta rotulada)		GlaxoSmith-Kline
Ranitidina	Tabletas 50 mg (como clorhidrato)			
Rifabutin (*)		MYCOBUTIN		Pharmacia & Upjohn/ Pfizer
Rifampicina	Cápsula 150 mg, 300 mg	Rifadin	Italia	Gruppo Lepetit
	Tableta 150 mg, 300 mg	RIMACTANE (ta-bleta 150 (**))	Suiza	Novartis
Rifampicina+ isoniazida	Tabletas 150 mg + 100 mg, 300 mg + 150 mg	Rifinah	Italia	Gruppo Lepetit
Rifampicina+ isoniazida+ pirazinamida	Tabletas 150 mg+ 75 mg+400 mg, 150 mg+150 mg+500 mg	Rifater	Italia	Hoechst Marion Roussel

Rifampicina + Isonia-zida + pirazinamida + etambutol	150 mg + 75 mg + 400 mg + 250mg			
Ritonavir (*)	Cápsula 100 mg	NORVIR		Abbott Laboratories
Saquinavir (*)	Cápsula 200 mg	FORTOVASE		Roche Pharma
Sulfadoxina+ pirimetamina	Tableta 500 mg + 25 mg	Fansidar	Suiza	Roche
Sulfametoxazol+ trimetoprima	Tableta 100mg+20 mg, 400 mg+80 mg	Bactrim	Suiza	Roche
Sulfasalazina	Tableta 500 mg	Azulfidine	EUA	Pharmacia-Upjohn
Tamoxifeno citrato	Tabletas 10 mg, 20 mg	Nolvadex	Reino Unido	Zeneca

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Primer mercado	Fabricante
Tenofovir disoproxil fumarato (*)		VIREAD		Gilead Sciences
Teofilina	Tabletas 125 mg, 200mg, 250 mg, 300 mg, 375 mg,500 mg	Euphylong	Alemania,	Merck Sharp & Dohme
Tolbutamida	Tableta 500 mg	Rastinon	Alemania	Hoechst Marion Roussel

Lista B de Productos de Comparación que no poseen un innovador reconocido.

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Compañía
Acetazolamida	Tableta 250 mg		
Acetilsalicílico Ácido	Tableta 100-500 mg		
Aciclovir	Tableta 200 mg	ZOVIRAX (*)	GlaxoSmith-Kline
Alopuridol	Tableta 100 mg		
Aluminio Hidróxido	Tableta 500 mg		
Amoxicilina+Ác. Clavulánico	Tableta 500 mg+125 mg		
Ascórbico Ácido	Tableta 50 mg		
Atropina Sulfato	Tableta 1 mg		
Azatioprina	Tableta 50 mg		

Cloroquina Sulfato	Tableta 100 mg, 150 mg		
Clorpromazina Clorhidrato	Tableta 100 mg		
Codeina Fosfato	Tableta 30 mg		
Colchicina	Tableta 500 µg		
Dietilcarbamazina Dihidrógeno citrato	Tableta 50 mg		
Digitoxina	Tableta 50µg, 100µg		
Digoxina	Tableta 62.5 µg, 250µg		
Diloxanida furoato	Tableta 500 mg		
Ergometrina hidrógeno maleato	Tableta 200 µg		
Ergotamina tartrato	Tableta 1 mg		
Eritromicina etil succinato	Cápsula 250 mg.		
	Tableta 250 mg.		
Eritromicina estearato	Cápsula 250 mg.		
	Tableta 250 mg.		
Etambutol clorhidrato	Tableta 100-400 mg	Myambutol (400 mg (*))	Lerede Arzneimittel GmbH & Co

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Compañía
Etinilestradiol+ Noretisterona	Tableta 35 µg+1.0 mg		
Ferroso Sulfato (Sal)	Tableta equiv. a 60 mg Hierro		
Ferroso Sulfato (Sal) + Fólico Ácido	Tableta equiv. a 60 mg Hierro+250 µg fólico ácido		
Fólico ácido	Tableta 1 mg, 5 mg		
Glibenclamida	Tableta 2,5 mg, 5 mg		
Ácido Iopanoico	Tableta 500 mg		
Isoniazida	Tableta 100-300 mg	ISOZID (100 mg (*))	Fatol (Alemania)
Isoniazida+ Etambutol	Tableta 150+400 mg		
Levotiroxina Sódica	Tableta 50 µg, 100 µg		
Mercaptopurina	Tableta 50 mg		
Metformín	Tableta 500 mg		
DL- Metionina	Tableta 500 mg		
Metroxate de sodio	Tableta 2,5 mg		

Metrifonato	Tableta 100 mg		
Metronidazol	Tableta 200-500 mg		
Morfina Sulfato	Tableta 10 mg		
Nicotinamida	Tableta 50 mg		
Noretisterona	Tableta 5 mg		
Paracetamol	Tableta 100-500 mg		
	Tableta 300-500 mg		
Petidina clorhidrato	Tableta 50,100 mg		
Potasio ioduro	Tableta 60 mg		
Primaquina difosfato	Tableta 7,5 mg, 15 mg		
Prometazina Clohidrato	Tableta 10 mg, 25 mg		
Propiltiouracilo	Tableta 50 mg		
Piridoxina clorhidrato	Tableta 25 mg		
Quinidina sulfato	Tableta 200 mg		
Quinidina bisulfato	Tableta 300 mg		
Quinina sulfato	Tableta 300 mg		
Reserpina	Tableta 100 µg, 250 µg		
Retinol palmitato	Cápsula 200 000 UI (110 mg)		
	Tabletas de cubierta azucarada 10 0000 (5,5 mg)		
Riboflavina	Tableta 5 mg		
Salbutamol sulfato	Tableta 4 mg		
	Tableta 2 mg, 4 mg		

DCI o Nombre Común	Forma de dosis y fortaleza	Marca Comercial	Compañía
Senna(sennoside)	Tableta 7,5 mg		
Sodio fluoruro	Ninguno		
Espironolactona	Tableta 25 mg		
Sulfadiazina	Tableta 500 mg	MICROSULFON (*)	
Sulfadimidina	Tableta 500 mg		
Tiamina clorhidrato	Tableta 50 mg		
Tioacetazona+Isoniazida	Tableta 50 mg+ 100 mg, 150 mg+300 mg		
Trimetoprim	Tableta 100 mg, 200 mg		
Valproico Ácido, Sódico	Tableta de cubierta entérica 200 mg, 500 mg		

Warfarina sódica	Tableta 1 mg, 2 mg, 5 mg		
Zidovudina	Cápsula 100 mg, 250 mg	RETROVIR (*)	GlaxoSmith-Kline

Nota: La Lista A de Productos de Comparación publicada por la OMS, proporciona información sobre la Denominación Común Internacional o Nombre Común del producto farmacéutico, la Forma de dosis y fortaleza, la Marca Comercial, la Compañía productora y el Primer mercado del mismo. Para todos estos productos existe una amplia información sobre su calidad, seguridad y eficacia. La Lista B de Productos de Comparación Publicada por la OMS, relaciona aquellos productos que no presentan un innovador reconocido.

Anexo 2.

a) Listado de algunos ingredientes activos esenciales de la lista modelo de OMS y su clasificación biofarmacéutica (SCB).

Sustancia	Dosis máxima (mg)	Solubilidad (mg/mL)	Clase terapéutica	Clase según SCB
Abacavir	200	77	Antiretroviral	3
Acetazolamida	250	0.1	Antiglaucoma	4/2
Acetil salicílico ácido	500	3.33	AINEs, antimigrañoso	1
Acetil salicílico ácido	100	3.33	Antitrombótico	1
Aciclovir	200	10	Anti-herpes	3
Albendazol	400	0.01	Antihelmíntico	4/2
Alopurinol	100	0.1	Antiurolítico	1
Amiloride clorhidrato	5	1	Diurético	1
Amitriptilina clorhidrato	25	100	Psicoterapéutico	1
Amlodipina	5		Antihipertensivo	1
Amodiaquina (base)	200		Antimalárico	3/1
Amoxicilina anhidra	500	4	Antibacteriano	A 1
Amoxicilina + Ácido clavulánico	500 + 125		Antibacteriano	A 1 G 3/1
Arremeter y Lumefantrina	20 +120		Antimalárico	A 4/3 L 4/3
Acido Ascórbico	50		Vitamínico	1
Atenolol	100	26.5	Antihipertensivo, antianginoso, antiarrítmico	3
Azitromicina	500		Antibacteriano	4/2
Benznidazol	100	0.4	Tripanosomiasis americano	3
Biperidina clorhidrato	2	1	Antiparkinsoniano	3/1
Carbamazepina	200	0.01	Antiepiléptico, psicoterapéutico	2
Cefixima	400		Antibacteriano	4/2
Cloranfenicol	250	2.5	Antibacteriano	3
Cloroquina fosfato/sulfato	150	100	Antimalárico, antiartrítico modificador de la enfermedad	1

Clorfenamina clorhidrato	4		Antialérgico	3/1
Clorpromazina clorhidrato	100	1000	Psicoterapéutico	3
Ciprofloxacina clorhidrato	250	10	Antibacteriano	3/1
Clofazimina	100	0.01	Antileprósico	4/2
Clomifeno citrato	50	1	Inductor de la ovulación	3/1

Sustancia	Dosis máxima (mg)	Solubilidad (mg/mL)	Clase terapéutica	Clase según SCB
Clomipramina clorhidrato	25		Psicoterapéutico	3/1
Cloxacilina sódica	1000	100	Antibacteriano	3
Codeína fosfato	30	100	Analgésico opioide, usado en diarrea en adultos	3
Dapsona	100	0.1	Antileproso	2
Diazepam	5	0.01	Psicoterapéutico	1
Didanosina	200	27.3	Antirretroviral	3
Didanosina	400	27.3	Antirretroviral	3
Digoxina	0,25	0.01	Antiarrítmico y usado en enfermedades cardíacas.	1
Diloxanida furoato	500	0.1	Antiprotozoario	4/2
Doxiciclina clorhidrato	100	0.1	Antibacteriano	1
Efavirenz	200	0.01	Antirretroviral	4/2
Enalapril	2,5		Antihipertensivo	3
Ergocalciferol	1.25 mg (50 00 UI)		Vitamínico	3
Eritromicina (estearato/etilsuccinato)	250	1	Antibacteriano	4
Espironolactona	25		Diurético	4/3
Estavudina	40	83	Antirretroviral	1
Etambutol clorhidrato	400	100	Antituberculósico	3
Etinilestradiol	0.05	0.01	Estrógeno	3 / 1
Etinilestradiol y Levonorgestrel	0,03 + 0,150		Contraceptivo hormonal	E 3 / 1 L 1
Etinilestradiol y Noretisterona	0,035 + 0,001		Contraceptivo hormonal	E 3/1 N 1
Ferrosa sal	Equivalente a 60 mg de hierro		Antianémico	3
Ferrosa sal + Ácido Fólico	Equivalente a 60 mg de hierro + 0,4		Antianémico (durante el embarazo)	F 3 A 3/1
Fenitoína Sódica	100	100	Antiepiléptico	2

Fenobarbital	100	1	Antiepiléptico	1
Fenoximetilpenicilina potásica	250	33	Antibacteriano	1
Fluconazol	50	1	Antifúngico	1
Fólico Ácido	5		Antianémico	3/1
Furosemida	40	0.01	Para enfermedades del corazón, diurético	4/2
Glibenclamida	5	0.01	Antidiabético	4/2
Gliceril Trinitrato	0,5		Angianginoso	3/1
Gliseofurvina	250	0.1	Antifúngico	2

Sustancia	Dosis máxima (mg)	Solubilidad (mg/mL)	Clase terapéutica	Clase según SCB
Haloperidol	2	0.01	Psicoterapéutico	4/3
Hidralazina Clorhidrato	50	40	Antihipertensivo	3
Hidroclorotiazida	25	1	Diurético, antihipertensivo, usado en enfermedades cardíacas	3
Ibuprofeno	400	0.01	AINEs, antimigrañoso	2
Indinavir sulfato	400	1000	Antirretroviral	4/2
Iopanoico Acido	500		Para medio de radiocontraste	2
Isoniazida	300	125	Antituberculósico	3/1
Isoniazida y Etambutol clorhidrato	150 + 400		Antituberculósico	I 3/1 E 3
Isosorbida Dinitrato	5		Antianginoso	3/1
Ivermectina	6		Antifalariar	4/2
Lamivudina	150	70	Antirretroviral	1
Levamisol clorhidrato	150	100	Antihelmíntico	3/1
Levodopa y Carbidopa	250 + 25		Antiparkinsoniano	L 1 C 3/1
Levonogestrel	0.03	0.01	Anticonceptivo hormonal	1
Levonogestrel	0.75	0.01	Anticonceptivo hormonal	1
Levotiroxina Sodio	0.1	0.15	Hormona tiroidea	3
Litio Carbonato	300		Psicoterapéutico	1
Lopinavir y Ritonavir	133.3 + 33.3	0.01	Antirretroviral	L 4/2 R 4/2
Mebendazol	500	0.01	Antihelmíntico	4/2
Mefloquina clorhidrato	250	1	Antimalárico	4/2
Metformin clorhidrato	500	100	Antidiabético	3
Metionina (DL)	250		Antídoto	1
Metildopa	250	10	Antihipertensivo	3
Metoclopramida clorhidrato	10	1000	Antiemético	3
Metronidazol	500	10	Antiprotozoario, antibacterial	1
Morfina sulfato	10		Analgésico opiode	3/1
Nelfinavir mesilato	250	4.5	Antirretroviral	4
Neostigmina bromuro	15	1000	Relajante muscular	3
Nevirapina	200	0.1	Antirretroviral	2
Nelfinavir mesilato	250	4.5	Antirretroviral	4
Neostigmina bromuro	15	1000	Relajante muscular	3

Sustancia	Dosis máxima (mg)	Solubilidad (mg/mL)	Clase terapéutica	Clase según SCB
Nevirapina	200	0.1	Antirretroviral	2
Niclosamida	500	0.01	Antihelmíntico	4/2
Nicotinamida	50	100	Vitamínico	1
Nifedipino	10	0.01	Antioxytócico	2
Nifurtimox	250	33	Tratamiento de tripanosoma americano	3
Nitrofurantoina	100	0.19	Antibacteriano	2
Noretisterona	5	0.01	Progestógeno	1
Paracetamol	500	0.1	AINEs, antimigrañoso	1
Penicilamina	250	100	Antídoto	3
Potasio Ioduro	60		Hormona tiroide y antitiroidea	1
Prazicuantel	600	0.4	Antihelmíntico, antischistosomal, antitrematodo	2
Prepnisolona	25	0.1	Antialérgico	1
Primaquina difosfato	15	66.7	Antimalárico	1
Proguanil clorhidrato	100	1	Antimalárico	1
Prometazina clorhidrato	25	1000	Antiemético	1
Propranolol clorhidrato	40	33	Antimigrañoso	1
Propiltiouracilo	50	1	Antitiroide	1
Pirantel embonato	250	0.01	Antihelmíntico	4/2
Pirazinamida	400	15	Antituberculósico	3/1
Piridoxina clorhidrato	25		Vitamínico	1
Primetamina	25	0.01	Antimeucistocico, antitoxoplasmótico	4/3
Quinina bisulfato o sulfato	300		Antimalárico	1
Ranitidina clorhidrato	150		Antiulceroso	3
Retinol palmitato	110	0.01	Vitaminínico	4/2
Riboflavina	5		Vitaminínico	1
Rifampicina	300		Antileproso y antituberculoso	2
Rifampicin + Isoniazida	300 + 150		Antituberculoso	R 2 I 3/1
Rifampicin + Isoniazida + Pirazinamida	150 + 150 + 500		Antituberculoso	R 2 I 3/1 P 3/1
Rifampicin + Isoniazida + Pirazinamida + Etambutol	150 + 75 + 400 + 275		Antituberculoso	R 2 I 3/1 P 3/1 E 3
Ritonavir	100	0.01	Antirretroviral	4/2

Sustancia	Dosis máxima (mg)	Solubilidad (mg/mL)	Clase terapéutica	Clase según SCB
Salbutamol sulfato	4	33	Antiasmático, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	1
Saquinavir	200		Antirretroviral	4/2
Sulfametoxazol + Trimetoprima	400 + 80		Antibacteriano	S 2 T 2
Sulfasalazina	500	0.01	GI, antiinflamatorio	4
Tiamina clorhidrato	50		Vitamínico	3
Triclavendazol	250		Antichistosomal, antitrepatodo.	4/3
Trimetoprima	200	0.4	Antibacteriano	2
Valproico Acido sal sódica	500		Antiepileptico, psicoterapéutico	1
Verapamilo clorhidrato	80	83	Antianginoso, antiarrítmico	2
Walfarina sódica	5	1000	Anticoagulante	1
Zidovudina	300	20.1	Antirretroviral	1
Zinc sulfato	10 mg/ unidad de forma terminada		usado en diarrea en niños	

b) Listado de ingredientes activos esenciales de la lista modelo complementaria de OMS y su clasificación biofarmacéutica (SCB).

Sustancia	Dosis máxima (mg)	Clase terapéutica	Clase según SCB
Artesunate	50	Antimalárico	4/2
Azatioprina sal sódica	50	Inmunosupresor, antirreumático modificador de la enfermedad	4/2
Calcio folinato	15	Anticitotóxico	1
Clorambucil	2	Citotóxico	3/1
Ciclosporina	25	Inmunosupresor	4/3
Clindamicina	150	Antibacteriano	1
Ciclofosfamida	25	Citotóxico	1
Cycloserina	250	Antituberculoso	3/1
Dietilcábamacina dihidrógeno citrato	100	Antifilarial	1
Doxiciclina Clorhidrato	100	Antimalárico	1
Etionamida	250	Antituberculoso	3/1
Etosuximida	250	Antiepileptico	3/1
Etoposida	100	Citotóxico	4/2
Flucitosina	250	Antifúngico	3/1
Levamisol clorhidrato	50	Citotóxico	3/1
Levofloxacina	500	Antituberculoso	1

Sustancia	Dosis máxima (mg)	Clase terapéutica	Clase según SCB
Mefloquina clorhidrato	250	Antimalárico	4/2
Mercaptopurina	50	Citotóxico	4/2
Metotrexate sódico	2,5	Citotóxico y Antirreumático modificador de la enfermedad	3
Mifepristone- misoprostol	200	Oxitóxico	4/3
Ofloxacina	400	Antituberculósico	1
Oxamniquina	250	Antichistosomal y antitrematodo	4/2
p-aminosalicílico ácido	500	Antituberculósico	4/2
Penicilamina	250	Antirreumático modificador de la enfermedad	3
Pentamina	300	Antineumositóxico, antitoxoplasmósico	3/1
Prednisolona	25	Hormona/antihormona	1
Procarbacin clorhidrato	50	Citotóxico	3/1
Piridostigmina bromuro	60	Relajante muscular	3
Quinidina sulfato	200	Antiarrítmico	3/1
Sulfadiazina	500	Antibacteriano	4/3
Sulfadoxina + Pirimetamina	500 + 25	Antimalárico	S 3/1 P 4/3
Sulfasalacina	500	Antirreumático modificador de la enfermedad	4
Tamoxifeno citrato	20	Antihormonal	1

Anexo 3 Variables aleatorias que deben ser controladas para alcanzar la calibración mecánica de un equipo de disolución

Variable	Valor Promedio ± Rango	Soluciones
Horizontalidad del baño y de los vasos	0.00	Eliminar la causa del desnivel
Centrado de los ejes	± 2 mm	Centrar el vaso
Inclinación de los ejes	1.5°	Alinear el eje mecánicamente o desecharlo.
Excentricidad de los ejes	0.1 mm	Si modifica resultados es más que 5% eliminar el eje
Linealidad del eje	Falta de alineación en un solo punto	Enderezar el eje o desecharlo
Bamboleo	± 2 mm. Óptimo ±0.75 mm	Rectificar la variable aleatoria que la provoca
Velocidad de agitación	± 4 rpm	Sincronizar la agitación
Vibración	0.1 mils	Eliminar la fuente

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

RESOLUCION No. 82 / 07

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 73 de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No.152 de fecha 29 de Diciembre de 1999, quien resuelve, fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública y Director del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), con las funciones y atribuciones inherente al mismo a tenor de lo que establece la Resolución Ministerial No. 120, de fecha 12 de agosto de 1994.

POR CUANTO: Por resolución No. 40, de fecha de 29 de septiembre del 2000, dictada por el que resuelve, se creó el Sistema de Vigilancia Postcomercialización, para dar cumplimiento al objetivo formulado en la Política Farmacéutica Nacional, que establece que la Autoridad Reguladora de Medicamentos debe "Participar activamente en las actividades relacionadas con el sistema de vigilancia postcomercialización y de las reacciones adversas y otros efectos nocivos a la salud provocadas por los medicamentos y diagnosticadores comercializados".

POR CUANTO: Por resolución Ministerial No. 169, de fecha 4 de octubre del 2000, se pone en vigor el Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano, donde se determinan las medidas a imponer en caso de incumplimiento de las especificaciones de calidad de los medicamentos.

POR CUANTO: El CECMED ha recibido el Plan de Aviso No. 59/07 emitido por QUIMEFA el 22 de octubre de 2007, correspondiente a la retirada a solicitud voluntaria del Titular, de los lotes 6042, 7007 y 7009 de la especialidad farmacéutica METOCLOPRAMIDA 10, tabletas, cuyo fabricante es Empresa Laboratorios "MEDSOL"; por incumplimiento de especificaciones de calidad: reblandecimiento de las tabletas.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO:

PRIMERO: Aplicar como Medida Sanitaria de Seguridad la retirada y destrucción de todas las existencias en la red de distribución de los lotes 6042, 7007 y 7009 de la especialidad farmacéutica METOCLOPRAMIDA 10, tabletas, cuyo fabricante es Empresa Laboratorios "MEDSOL".

SEGUNDO: La Empresa Laboratorios "MEDSOL", EMCOMED y la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica quedan encargados de dar cumplimiento a la medida establecida en la presente resolución conforme a las regulaciones vigentes.

TERCERO: EMCOMED enviará al CECMED las evidencias de la efectividad de la retirada y la destrucción conforme a las disposiciones vigentes.

NOTIFÍQUESE al fabricante, al Director del Grupo Empresarial QUIMEFA, al Director General de EMCOMED, al Director Nacional de Farmacia y Óptica.

COMUNÍQUESE a los Viceministros a cargo de las Áreas de Logística y de Asistencia Médica, al Director del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, a los Jefes de Servicios Médicos de las FAR y el MININT.

PUBLÍQUESE en el Ámbito Regulatorio, órgano de difusión oficial del CECMED.

ARCHÍVESE el original en el protocolo de resoluciones de Asesoría Jurídica del CECMED.

DADA en la Ciudad de la Habana a los 2 días del mes de noviembre del 2007.

Dr. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
Director

Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: cecmmed@cecmmed.sld.cu

Centro para el Control Estatal de la

Calidad de los Medicamentos.

CECMED