

ANUARIO CIENTIFICO 2003

Suplemento especial del Boletín INFOCECMED

Vol. 1, Num. 1

ISSN 1684-1867

CECMED

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

Dr. Rafael Pérez Cristiá

Director del Centro para el Control
Estatad de la Calidad de los
Medicamentos, Cuba

Vice Presidente

MSc. Celeste Sánchez González

Centro para el Control Estatal de la
Calidad de los Medicamentos, Cuba

Miembros

Dra. Consuelo García Gea

Instituto de Farmacia San Pablo
en Barcelona, España

Dra. Irene Goncalves Goncalves

Instituto Nacional de Higiene
Rafael Rangel en Caracas, Venezuela

Dra. Santa Deybis Orta Hernández

Centro para el Control Estatal de la
Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Loida Oruña Sánchez

Centro para el Control Estatal de la
Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Diadelys Rémirez Figueredo

Centro para el Control Estatal de la
Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Isabel R. C. Rojas Gattorno

Centro Nacional de Biopreparados,
Cuba

Dra. Arlene Rodríguez Silva

Centro de Ingeniería Genética
y Biotecnología, Cuba

Dr. Jesús Saiz Sánchez

Centro para el Control Estatal de la
Calidad de los Medicamentos, Cuba

Dra. Miriam Velásquez Navarro

Instituto Nacional de Higiene
Rafael Rangel en Caracas, Venezuela

email. cecmed@cecmed.sld.cu

Teléfono: (53-7) 271-8645

Fax: (53-7) 271-4023

Director: Dr. Jesús Saiz

Edición: Iraidá Aguirrechu
Guillermina Speck
Silvia Sentmanat

Diseño: Osvaldo Valdés

Impresión: Editorial CIMEQ

SUMARIO

Carta de Presentación / 6

Editorial / 8

Reglamentación Farmacéutica / 10

Reseñas / 14

Caracterización de la Reglamentación de Medicamentos
en Cuba / 14

MSc. Celeste Sánchez González

Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas / 27

MSc. Celeste Sánchez González

Logros de la Investigación-Desarrollo / 37

Impacto de los estudios de estabilidad en los trámites para
el Registro de Medicamentos / 37

Lic. Dayanira Ortega Larrea y MSc. Celeste Sánchez González

Impacto de los nuevos requisitos para el Registro Sanitario
de los Diagnosticadores / 47

Lic. Liena Núñez Núñez, Lic. Urbano Angulo Blanco,

Lic. Evelyn Amat Navarrete y Lic. Manuel Morejón Campa

Generalización de las Buenas Prácticas para la Producción de
los Diagnosticadores / 57

Lic. Manuel Morejón Campa, Lic. Liena Núñez Núñez,

Lic. Albertina Y. Estrada Rodríguez e Ing. Isabel Rojas
Gattorno

Manual de Calidad de los Laboratorios del CECMED. Un
paso de avance / 66

MSc. Mario Landys Chovel Cuervo, Lic. María de los
Ángeles Ramos y MSc. Maidelín Blanco Rodríguez

Resultados del Trabajo Experimental / 83

Comportamiento del Carbonato de Litio en presencia de diferentes excipientes por termogravimetría (TG) y difracción de rayos X / 83

Lic. Alejandro Rodríguez Mier, MSc. Eduardo R. Besada Maribona y MSc. Jorge E. Rodríguez Chanfrau

Desarrollo y validación de un método analítico espectrofotométrico para la cuantificación de tabletas de Ibuprofeno 200 mg / 91

Lic. Alejandro Rodríguez Mier, MSc. Maidelín Blanco Rodríguez y MSc. Ivonne Almira Díaz

Creación y Mantenimiento del Banco de Cepas del Laboratorio de Control de la Calidad de Microbiología en el Centro Estatal para el Control de la Calidad de los Medicamentos / 99

Lic. Raisi Morales Valdés y Lic. María de los Ángeles Ramos García

Resúmenes de tesis para grado científico de máster / 111

Nueva metodología analítica para la determinación de la concentración de Tiomersal en vacunas / 111

Metodologías analíticas para la determinación de iones aluminio en vacunas / 120

MSc. Liana Figueras Ferradás, Dra. Ana Margarita Esteva Guas, Dr. Arnaldo Aguiar Castro,

Lic. Wilmar Cumberbach Miguén y Téc. Alina Mesa Álvarez

La evaluación clínica y su ámbito regulador / 129

Dra. S. Deybis Orta Hernández, Lic. Grethel Ortega Larrea y

Dra. Judith Cartaya López

Movimiento Nacional del Fórum de Ciencia y Técnica.

Mención en el Evento Provincial de Ciudad de La Habana / 146

Perfeccionamiento de la evaluación de recepción para las solicitudes de autorización y modificación de ensayos clínicos / 146

Lic. Juliette Escoto, Dra. S. Deybis Orta, Lic. Dayanira

Ortega, Lic. Yasmiany Pérez y Lic. Grethel Ortega

Cooperación mediante Proyectos Científico-técnicos / 164

Fortalecimiento del sistema regulador de ensayos clínicos / 166

Desarrollo de métodos alternativos para perfeccionar el control de calidad de vacunas / 167

Requerimientos preclínicos de medicamentos de terapia génica / 168

Perfeccionamiento de la Reglamentación Farmacéutica Nacional / 169

Establecimiento del marco regulador para los medicamentos de origen natural / 170

Actividad Académica / 171

Intercambio internacional como autoridad reguladora / 180

Noticias / 183

¿Cómo publicar? / 187

Anuncio de la 1ra Conferencia Cubana de Reglamentación Farmacéutica / 189

CARTA DE PRESENTACIÓN

El *Anuario científico*, órgano del Consejo Científico del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), se hace público, gracias al aval, experiencia y dedicación científico-técnica, que ha ido acumulando el colectivo de profesionales del centro, así como a la integral dedicación y apreciable profesionalidad de todos sus trabajadores, en aras de dar cumplimiento con excelencia a la misión que el Estado cubano le ha asignado, como Autoridad Reguladora Nacional de Medicamentos y Diagnosticadores.

Es una publicación anual dirigida a reflejar el desarrollo científico de la Reglamentación Farmacéutica, con el objetivo de ponerla a disposición de los especialistas e investigadores relacionados con esa función en el país, de otras Autoridades Reguladoras, de la comunidad científica, de la Industria Biotecnológica y Farmacéutica, de las comercializadoras nacionales e internacionales y de interesados afines al tema. Ofrece el rigor científico, el proceder y el impacto de la actividad, difundiendo información sobre logros de investigaciones, resultados del trabajo experimental y resúmenes de tesis de grado, como experiencias del accionar científico y de innovación tecnológica en temáticas relevantes.

La revista, asumiendo el formato de su género, publicará artículos de logros de la investigación-desarrollo, de resultados del trabajo experimental y de tesis para grado científico; presentará contenidos y perspectivas para la cooperación científica mediante proyectos científico-técnicos, la actividad académica y el intercambio internacional como autoridad reguladora.

Para concluir, resulta obligado agradecer el estímulo recibido de profesionales del CECMED y de otras instituciones para ha-

cer realidad la revista; exhortar a los lectores a considerarla suya, a participar activamente en su preparación y al perfeccionamiento de su quehacer, con artículos y materiales sobre la actividad de reglamentación farmacéutica.

Consejo Científico
CECMED

EDITORIAL

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) cumplirá 15 años el próximo 2004. En su quehacer ha primado la concepción de trabajar por el perfeccionamiento continuo de la cultura organizacional, lo cual se ha ido enraizando y ha conducido a alcanzar objetivos de excelencia.

Los logros tienen un especial exponente en los positivos resultados de las inspecciones realizadas a nuestra institución por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los años 2000 y 2002, para comprobar la implantación y el cumplimiento de las seis funciones básicas que debe realizar el centro, tanto como Autoridad Reguladora Nacional de la República de Cuba, como a su capacidad para regular medicamentos y vacunas.

Sin lugar a duda la capacidad intelectual y creativa de nuestros trabajadores y directivos, el desarrollo y nivel de profesionalidad alcanzado, con un alto por ciento de jóvenes, y en particular, el incremento del personal con resultados positivos en la investigación, la integración de equipos para la ejecución de proyectos científico-técnicos y la obtención del grado científico, va siendo significativo, como resultado de la estrategia de acción trazada.

Hacer pública la primera edición del *Anuario científico* del CECMED como parte de la política editorial del centro es consecuencia y complemento de esta estrategia.

La publicación lleva implícita una dimensión más allá de los límites del CECMED como Autoridad Reguladora Nacional, puesto que debe contribuir al incremento del nivel científico-técnico entre los especialistas de investigación-desarrollo e innovación tecnológica del Sistema Regulador de Medicamentos en el país y además debe posibilitar consultas, referencias, actualización y

retroalimentación de temas reguladores novedosos en materia de medicamentos, biológicos y diagnosticadores con los profesionales de los centros productores y comercializadores.

Esta revista, además, debe contribuir a desarrollar con marcado énfasis, el intercambio de experiencias científicas y de armonización con las agencias reguladoras nacionales de otros países e instituciones internacionales. Para ello, se ha propuesto llegar a constituir una fuente para la divulgación de artículos científicos de los profesionales relacionados con la rama de reglamentación farmacéutica de algunas instituciones en cualquier latitud del orbe.

En los próximos años el perfil temático que regirá los números del anuario será lo suficientemente abarcador como para reflejar el accionar científico y de innovación tecnológica de las diferentes esferas que posee la Regulación y Control de Medicamentos, dentro del marco de desarrollo acelerado de la industria biofarmacéutica y biotecnológica a nivel global.

Estimados colegas, esta publicación representa un alto compromiso que lleva implícito el reconocimiento de los valores, los resultados alcanzados y el potencial de los técnicos, profesionales y científicos dedicados a la actividad de reglamentación farmacéutica, los que han creado un espacio para la materialización y perfeccionamiento de esos valores, esos resultados y esas potencialidades.

Seremos triunfadores si esas expectativas se hacen realidad.

Dr. Rafael Pérez Cristiá
Presidente del Consejo Científico

REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA

Como parte de la legislación para la Reglamentación Farmacéutica promulgada en el año 2002, exponemos a continuación por trascendencia tres de estas

Requerimientos para la delimitación en el Registro entre Medicamentos y Equipos o Dispositivos Médicos. Resolución No. 4-2002 del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud promulgada en Ciudad de La Habana, Cuba, el 26 de agosto del 2002 y vigente a partir de esa misma fecha

Con esta regulación se emite por primera vez en el país un documento normativo dirigido a la categorización de un producto a los efectos sanitarios como medicamento o como equipo o dispositivo médico para su control regulador mediante el registro y/o la autorización para realizar ensayos clínicos en humanos.

Tiene como objetivo establecer los elementos necesarios para la delimitación, los requisitos, la información a presentar, las particularidades de la metodología de categorización a seguir y con ello el curso posterior para los ensayos clínicos y el registro de los productos que se pudieran considerar en el límite entre medicamentos y equipos o dispositivos médicos.

Va dirigida a solicitantes de registro de equipos o dispositivos médicos y de medicamentos y a las autoridades reguladoras de estos productos en la República de Cuba, los que son el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) y el Centro para el Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM), respectivamente.

En ella son definidos los términos indispensables para la correcta interpretación de lo regulado, se brindan los criterios de categorización y se describen los conceptos de medicamentos y equipos o dispositivos médicos como tales y los grupos especiales de productos que,

siendo considerados en uno u otro grupo, se emplean juntos, como son los medicamentos que incluyen como soporte para lograr su acción un producto que, de ser utilizado de forma independiente, sería categorizado como equipo médico; los medicamentos que incluyen dispositivos médicos en la presentación para facilitar su administración, los equipos y/o dispositivos médicos con esta acción principal y que adicionalmente incluyen un medicamento en forma de sustancia o de producto terminado que posee una acción auxiliar y que, de ser utilizado de forma independiente, sería categorizado como medicamento, así como los equipos y/o dispositivos médicos destinados exclusivamente a la administración de un medicamento, como las posibles situaciones de duda.

Se describen particularidades de la categorización y se brindan las referencias del régimen de ensayos clínicos y registros aplicables y las exigencias para cada uno de los casos. Se brindan abundantes ejemplos para ilustrar y facilitar la comprensión y se anexa una tabla resumen de todos los casos, cómo se categorizan y cuáles son los requerimientos aplicables, así como el centro responsable de la solicitud y el que participa en la evaluación cuando procede.

Para su elaboración fueron tenidos en cuenta los criterios normativos más actualizados y en particular las regulaciones europeas vigentes.

Buenas Prácticas Regladoras Cubanas (BPRC). Resolución No. 5-2002 del Boletín Regulatorio para la Protección de la Salud promulgada en Ciudad de La Habana, Cba, el 26 de agosto del 2002 y con vigencia a partir de esa misma fecha

Esta regulación norma las prácticas adecuadas a seguir por el centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) para su gestión de calidad, específica, en todos los procesos y servicios asociados al desempeño de su misión de aseguramiento de productos con calidad, seguridad y eficacia.

Es uno de los primeros documentos reguladores en el mundo sobre esta materia y con ello se da respuesta al llamado de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para que las Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ARM), que son las que trazan las pautas sobre las Buenas Prácticas aplicables en cada país, desarrollen también directrices para su propio desempeño.

Estas BPRC, en su primera edición, constituyen objetivos del

CECMED y son una compilación de los estándares que aspiramos a alcanzar dentro de nuestra organización, en relación con los que reciben nuestras acciones reguladoras y con los niveles superiores de reglamentación; todo lo que indudablemente contribuirá a elevar la calidad y efectividad del trabajo que realizamos.

Se han confeccionado a partir del ordenamiento de las recomendaciones de la OMS y otras entidades internacionales de alto nivel de efectividad, del intercambio con otras ARM y de nuestra propia experiencia con el propósito de garantizar el desarrollo acelerado de la regulación y el control sanitario de los productos farmacéuticos y diagnosticadores en Cuba.

Incluyen los antecedentes que justifican la emisión en estos momentos de la regulación, la definición de los términos indispensables para la comprensión de lo normado; las características adecuadas para la reglamentación y el sistema de regulación de medicamentos que comprende las vacunas y de los diagnosticadores; describe ampliamente las acciones pertinentes para garantizar la transparencia con la que debe operar el CECMED, los principios de número, calificación, organización, entrenamiento e higiene del personal, para la selección y uso de expertos externos y de comités de expertos; los requerimientos para las instalaciones y el equipamiento, así como los elementos necesarios para la adecuada conducción de sus funciones reguladoras, a saber: registro sanitario de medicamentos y biológicos, inspecciones de buenas prácticas de fabricación y distribución de productos farmacéuticos y las licencias a fabricantes, distribuidores, importadores y exportadores, los ensayos de laboratorios, la evaluación clínica de seguridad y eficacia, la liberación de lotes de vacunas y productos biológicos, la vigilancia postcomercialización y vigilancia del comportamiento de las vacunas en el campo, la participación de Cuba, representada por el CECMED en el Esquema de Certificación de la Calidad de la OMS de los Productos Objeto de Comercio Internacional y los requerimientos de su documentación.

En los casos procedentes se presentan las particularidades para diagnosticadores y sangre.

Reglamento para el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas, 2000. Resolución No. 01/2002 del Bró Reglatorio para la Protección de la Salud promulgado en la Ciudad de La Habana, Cba,

el 20 de febrero del 2002 y vigente dentro de los 60 días hábiles posteriores a supblicación

Este reglamento permite la implantación de la Instrucción No. 173 del 4 de octubre del 2000, firmada por el Ministro de Salud Pública en la que se establecen las Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas para la fabricación, distribución, importación y exportación de medicamentos e ingredientes farmacéuticos activos.

Resulta un documento de elevada importancia porque se suma al sistema de licencias sanitarias para autorizar el funcionamiento a establecimientos farmacéuticos que antes no estaban sometidos a este régimen, ya que con anterioridad, en el país estaba vigente este requisito solamente para fabricar medicamentos.

Se norman los términos y definiciones indispensables para la comprensión de lo normado, se establecen los procedimientos para obtener las licencias, ofreciendo al respecto —para facilitar la comprensión de un resumen del proceso de solicitud, emisión y renovación de las mismas—, los requisitos para los expedientes maestros que deben presentarse por cada uno de los establecimientos que debe solicitar su licencia, descriptivos de toda su organización y funcionamiento; se establecen las características del proceso de emisión de las licencias, el prototipo de su texto y los compromisos que se adquieren con las licencias otorgadas, entre los que se encuentra la renovación para continuar las operaciones una vez expirada la vigencia y la autorización de las modificaciones.

Incluye las medidas sanitarias de seguridad que se aplicarán en caso de incumplimiento de las disposiciones del Reglamento y contempla disposiciones generales, transitorias y finales para establecer quién otorga las licencias, plazos para acogerse a lo dispuesto en él, responsabilidad del CECMED y el Buró Regulatorio para la Protección de la Salud con su aplicación y fecha de entrada en vigor, entre otros aspectos.

Es un amplio documento que brinda el respaldo legal y metodológico necesario para poner en práctica el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas para la fabricación, distribución, importación y exportación de medicamentos e ingredientes farmacéuticos activos, presentar las solicitudes y documentación y desarrollar el proceso de emisión, renovación y modificación de ellas y una pieza relevante en la actualización y completamiento de la reglamentación.

CARACTERIZACIÓN DE LA REGLAMENTACIÓN DE MEDICAMENTOS EN CUBA

MSc. Celeste Sánchez González Centro para el Control Estatal
de la Calidad de los Medicamentos

RESUMEN

Se destaca en un marco conceptual el papel de la reglamentación de medicamentos como herramienta para la aplicación de las políticas nacionales al respecto y su interrelación con el sistema regulador y la Autoridad Reguladora Nacional. Se describe la tradición de regulación cubana desde inicios del siglo XVIII, las leyes, reglamentos, lineamientos y otras normativas dictadas y las principales instituciones involucradas. Se presentan los aportes del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) desde su creación en 1989, en la regulación de actividades correspondientes a sus funciones básicas de control: licencias de productos y establecimientos farmacéuticos, inspecciones de Buenas Prácticas, liberación de lotes de vacunas y biológicos, vigilancia Post-Comercialización, autorización de ensayos clínicos y análisis de laboratorio, y su capacidad para regular. Se resalta la satisfactoria evaluación de la implementación de esta regulación que fue otorgada al CECMED por la Organización Mundial de la Salud.

INTRODUCCIÓN

El control de los medicamentos es una necesidad cuyo objetivo es promover su óptima utilización como importante elemento en la atención de salud. Es por ello que un análisis al respecto debe referirse en primera instancia, al papel de los medicamentos en los programas de salud en el marco de la Política Nacional de Medicamentos cuyas metas se refieren a la producción, suministro y disponibilidad de medicamentos eficaces y seguros en las condiciones de uso, de calidad apropiada, a precios razonables para todos los que los necesitan en

tiempo y cantidades adecuadas, la difusión de su utilidad y sus peligros y la importancia de su empleo conforme a las necesidades preventivas, terapéuticas y diagnósticas de las personas y la comunidad.

La formulación de una política debe estar inmediatamente seguida de una legislación consecuente y de la introducción de regulaciones que brinden las bases legales y la hagan aplicable. La ley sirve a la función primaria de distinguir entre lo permisible y lo que no lo es; la legislación y la regulación de medicamentos van dirigidas a los derechos y responsabilidades de las diferentes partes, que poseen distintos papeles para asegurar que se alcancen las necesidades de la población. La regulación consiste en normas que permiten ejecutar acciones destinadas a desarrollar la política.

Cada gobierno coloca una proporción sustancial de su presupuesto de salud para medicamentos,² sin la seguridad de que estos son relevantes para las necesidades priorizadas y de que alcanzan estándares aceptables de calidad, seguridad y eficacia, ningún servicio está evidentemente comprometido. Es crucial para los objetivos de “salud para todos” que exista en cada país un sistema de control de medicamentos confiable.

La existencia y funcionamiento de un sistema regulador de medicamentos respaldado por la legislación es un prerrequisito para un sistema de aseguramiento de la calidad cabal¹ y debe establecer una organización a través de una Autoridad Reguladora de Medicamento Nacional (ARM o ARN). La responsabilidad primaria de una ARM es operar un sistema destinado a asegurar que todos los productos medicinales sujetos a su control cumplan con estándares aceptables de calidad, seguridad y eficacia, que la promoción y mercadeo esté de acuerdo con la información del producto que fue aprobada; que el uso sea racional y que todo el personal, instalaciones y prácticas empleadas para su fabricación, almacenamiento, distribución, venta y dispensación cumplan con requerimientos que aseguren la continuación de la conformidad hasta su uso o consumo. El entorno regulador puede resumirse como se muestra en la Figura No. 1, con las políticas al más alto nivel y la legislación, el sistema regulador y la ARM para implantarlas.

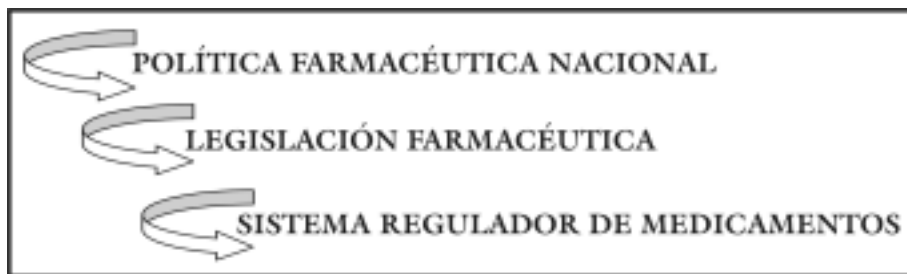


Fig. 1. Entorno regulador de medicamentos.

Las ARM deben poseer capacidad ejecutiva, autoridad y autonomía para ejercer sus actividades reguladoras y estar capacitado su personal para poner en práctica las políticas farmacéuticas utilizando los instrumentos que la legislación y la reglamentación les otorgan. Deben estar claramente precisadas su estructura administrativa, funciones, atribuciones, responsabilidades y los procedimientos técnicos y administrativos.

CARACTERIZACIÓN DE LA REGULACIÓN DE MEDICAMENTOS

La ARM cubana es el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) establecido mediante Resolución del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) en abril de 1989,³ con el objetivo de centralizar las acciones de control de calidad de los medicamentos y diagnosticadores, hasta entonces dispersas en diferentes entidades del propio ministerio e incluso laboratorios de análisis. Sus atribuciones fueron aprobadas en 1994,⁴ dando las bases para todas sus funciones.

La evaluación del comportamiento de la regulación de medicamentos toma mayor importancia en estos momentos cuando muchos países están siendo arrastrados hacia la liberalización de sus economías, lo que en el sector farmacéutico tiende a crear más oportunidades para la fabricación y venta de medicamentos y a debilitar la regulación. Tomando en cuenta lo anterior, la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó en 1999, un estudio de la regulación de medicamentos en varios países con regulación aplicada para evaluar el desempeño y documen-

tar la experiencia de forma que otros puedan aprender de ellos.⁵ Cuba fue uno de los participantes, y en él se concluyó como fortaleza su Reglamentación Farmacéutica.

La larga historia de nuestro país en regulación de medicamentos se inicia con la creación —por Real Resolución en 1709—, del “Real Tribunal del Protomedicato” para coartar los daños que se causaban a la salud pública, realizar visitas a las boticas y ejercer la jurisdicción sobre ellas, entre otras facultades. Este tribunal fue sustituido en 1833 por la Real Junta Superior Gobernativa de Farmacia, la que instituyó tarifas de precios para medicamentos y ordenó la inspección periódica de las boticas. Ya en 1909 fue aprobado el Reglamento para el Ejercicio de la Profesión de Farmacia⁶ y en 1912 se promulgó la primera y única Ley de Farmacia,⁷ con la que se creó la Inspección General de Farmacias y se le dio autoridad para imponer multas ante las infracciones.

La herramienta para la implementación de la ley, el Reglamento de la Ley de Farmacia⁸ vio la luz en 1944 y fue un exhaustivo documento que definió el medicamento, normó los textos de sus rótulos, estableció la obligación de un director técnico farmacéutico en cada farmacia y los términos aceptados para la propaganda. Reconoció como oficiales en el país la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica y su Formulario Nacional, declaró la obligación del registro como requisito para la venta y distribución de productos nacionales y extranjeros, los procedimientos para ello y las sanciones para los incumplidores. Estableció también la facultad de las instituciones sanitarias de tomar muestras, realizar análisis y aplicar medidas, de acuerdo con los resultados. La actividad farmacéutica de sueros, vacunas, toxinas y preparados opoterápicos y su producción se detalló en un capítulo específico y también se refirió en un artículo a la medicina natural.

Con el triunfo de la Revolución en enero de 1959 comenzaron las transformaciones en materia de salud en nuestro país y con ello una nueva etapa en el entorno farmacéutico. Así, en el año 1961 se constituyó la Comisión del Formulario Nacional del MINSAP⁹ con el objetivo de discutir y aprobar los medicamentos que debían formar parte del cuadro básico del país, llamado entonces “Formulario Nacional”, de acuerdo con su eficacia e inocuidad. La producción nacional de medicamentos, el control

de la red mayorista y minorista de distribución y su modificación fueron tareas priorizadas.

El próximo evento de impacto regulador fue la creación de la Dirección Nacional de Farmacia del MINSAP en 1976, a la que le fueron asignadas las responsabilidades del registro de medicamentos, el control de las reacciones adversas de estupefacientes y psicotrópicos. En 1979 esta dirección emitió el Primer Reglamento para el Registro de Medicamentos Nacionales y Extranjeros,¹⁰ concordantes con las tendencias mundiales y con cuyos requisitos y procedimientos unificados se reinició el registro de medicamentos.

La Ley de la Salud Pública se dictó en 1983¹¹ y dedicó su Capítulo VIII a la producción, distribución y comercialización de medicamentos, estableció el registro para los productos nacionales y de importación y la vigilancia farmacológica de sus reacciones adversas. También se refirió a la higiene de los productos terapéuticos en la instalación, apertura y funcionamiento de fábricas o establecimientos de medicamentos y productos biológicos. Por tratarse de una ley no específica para los medicamentos, el alcance al respecto fue limitado. El Reglamento, aprobado en 1988,¹² fundamentó el control de estupefacientes y psicotrópicos, la producción, distribución y comercialización de medicamentos y la composición y funciones de la Comisión del Formulario Nacional. Trató el registro de medicamentos, su alcance, funciones y excepciones, la información de estos, el Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica, sus funciones y la responsabilidad de los profesionales y técnicos de la salud sobre la notificación de las reacciones adversas.

El primer aporte a la reglamentación farmacéutica realizado por el CECMED lo constituyeron los Requisitos para el Registro de Medicamentos de uso Humano de 1991.¹³ Fueron un hito para el desempeño de esta función básica de control y lo que tuvo especial valor ya que contribuyó al desarrollo de medicamentos en el país e incrementaron el conocimiento sobre el registro de los investigadores nacionales. La información se organizó en cuatro partes: Administrativa, Químico-Farmacéutica, Pre-clínica y Clínica. Se establecieron por primera vez categorías de productos de acuerdo con su grado de novedad y las exigencias en cada caso. Se amplió la descripción de las características de toda la información requeri-

da y se adoptó la primera clasificación internacional de medicamentos con el Sistema Anatómico-Químico-Terapéutico (ATC).¹⁴

Para el desempeño de la función de autorización de ensayos clínicos fue decisiva la normativa del MINSAP emitida en 1991 que estableció la aprobación previa por la ARM de todos los ensayos en humanos,¹⁵ y los requisitos preliminares para ello de 1992.¹⁶ En concordancia con las tendencias del momento se desarrollaron y publicaron en 1992, mediante el esfuerzo conjunto de especialistas de varias instituciones y de la Industria Farmacéutica lineamientos de Buenas Prácticas, referidas a la fabricación de productos farmacéuticos, laboratorio y clínica.^{17,18,19} Como importante elemento para su implantación, la base para su comprobación se dio a partir del Reglamento para la Inspección Estatal de Medicamentos, por resolución del MINSAP en este mismo año.²⁰

La Metodología para el Otorgamiento de la Licencia de Producción de 1996,²¹ fue la primera disposición legal y metodológica sobre la necesidad de disponer de una autorización especial del CECMED para fabricar medicamentos, hito que constituyó el nacimiento de las licencias sanitarias de fabricantes, las que hasta entonces no existían.

La creación de otros centros que han desempeñado un papel fundamental en cuanto a funciones reguladoras, es considerada también como hito. Entre ellos en 1996, el Centro de Desarrollo de la Farmacoepidemiología,²² que asumió y transformó la vigilancia de reacciones adversas de medicamentos y su Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica y el Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública (Buró),²³ al que se subordinaron el CECMED, el Centro para el Control Estatal de Equipos Médicos y el Registro de Cosméticos y Alimentos, gracias a lo que se logró mayor comunicación e integralidad en actividades de reglamentación conjunta.

Las regulaciones referidas a la función básica específica de control por la ARM de productos biológicos y en especial de vacunas, tiene su antecedente en el año 1999, al ponerse en vigor los Requisitos para la Liberación de Lotes de Vacunas,²⁴ en los que se incluyeron las responsabilidades y requisitos a cumplir por los fabricantes y se normó el proceso de liberación por el CECMED, sobre la base de los lineamientos de la OMS al efecto.

Posteriormente, para la vigilancia postcomercialización se dispuso el Control de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación (EACV)²⁵ y se creó un sistema y un grupo en el CECMED.^{26,27} Mientras, contribuyen el Sistema de Vigilancia de Enfermedades Prevenibles por Inmunización y de Estadísticas de EACV^{28,29} y la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia,³⁰ todos del MINSAP.

La Política Farmacéutica Nacional —relacionada con el Control de Calidad de los medicamentos y diagnosticadotes—,³¹ es un eslabón fundamental en la proyección de la Reglamentación Farmacéutica Cubana, como exhaustiva plataforma en la que se expresaron ordenadamente las perspectivas de trabajo del CECMED en todos los campos de su competencia: estructurada con fundamentos, principios básicos, estrategia, programa nacional y legislación. Todo este accionar inmediato y las perspectivas de la ARM cubana, se relacionaron, por primera vez, en documento público.

Entre los años 2000 y 2002 se diseñó e implementó el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas^{32,33} con el que por primera vez en el país se estableció la obligación para importadores, exportadores y distribuidores mayoristas de medicamentos e ingredientes farmacéuticos activos de poseer autorización sanitaria para sus operaciones, basada en el cumplimiento de las Regulaciones de Buenas Prácticas aplicables y vigentes.

El CECMED fortaleció su organización interna y su capacidad normativa con dos regulaciones de amplio alcance en los años 2001 y 2002. La primera fue referida al cobro de sus servicios en forma de reglamento³⁴ y la segunda, a las prácticas adecuadas a seguir para su gestión de calidad, específica en todos los procesos y servicios asociados al desempeño de su misión de aseguramiento de productos con calidad, seguridad y eficacia, es decir, a las Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas.³⁵ En su vinculación con otras instituciones relacionadas y la delimitación de los campos reguladores, necesaria para evitar solapamientos y campos de nadie, la reglamentación farmacéutica tiene sus primeros exponentes en las regulaciones del Buró para diferenciar medicamentos de complementos dietéticos y equipos y dispositivos médicos, durante los años 2001 y 2002.^{36,37}

En la Figura 2 (ver Anexo) se representan en una escala de tiempo los eventos reguladores ya mencionados, los que con

carácter general, han marcado hitos de regulación farmacéutica. Resulta notable que a partir de la creación del CECMED se han emitido más del doble de las normativas fundamentales que antes de establecerse la ARM cubana.

Las funciones básicas de control para la ARM de un país con producción nacional de vacunas, conforme al enfoque de la OMS son 6, a saber: Licencias de Productos y Establecimientos, Inspecciones de Buenas Prácticas, Liberación de Lotes, Vigilancia Postcomercialización, Autorización de Ensayos Clínicos y Análisis de Laboratorios, a las que se suma una general, correspondiente a su capacidad para regular.³⁸ Todas estas funciones poseen en Cuba reglamentación específica que permite su adecuada introducción en el país. En la inspección que realizó al CECMED un equipo de la OMS —en octubre del 2000—, como parte del proceso de Acreditación para las Naciones Unidas de la vacuna cubana Antihepatitis B, se concluyó que esta ARM cumple con todas las funciones básicas y posee capacidad para regular, siendo en esos momentos la primera en América Latina en haber recibido esta calificación.³⁹ En la Tabla 1, se resumen los eventos reguladores que respaldan cada una de estas funciones a través del tiempo y cuya efectividad fue evaluada positivamente por el equipo de expertos de la OMS.

Función	Total	Período (Años)			
		1990/ 1993	1994/ 1996	1997/ 1999	2000/ 2002
Registro productos	21	2	2	4	13
Licencias	4	-	1	1	2
Vigilancia Postcomercialización	10	-	2	3	5
Liberación de lotes	2	-	-	1	1
Inspecciones	12	5	4	1	2
Autorización Ensayos Clínicos	8	2	1	1	4
Análisis de Laboratorio	4	-	1	-	3
Total	61	9	11	11	30

Tabla 1. Reglamentación Farmacéutica. Eventos Reguladores por Función Básica de Control (1990-2002).

CONCLUSIONES

- La Reglamentación sobre medicamentos en Cuba posee una larga tradición. Es amplia y se ha fortalecido a partir de la creación de la ARM cubana, el CECMED.
- La Reglamentación vigente cuenta con una política general, respalda las funciones básicas identificadas por la OMS, para las ARM, la capacidad para regular, la actividad interna y las interrelaciones con otras instituciones reguladoras.
- La Regulación de Medicamentos Cubana ha sido objeto de reconocimiento por la OMS.

BIBLIOGRAFÍA

1. OPS/OMS. Políticas de Autorización de Productos Farmacéuticos. La Selección de Medicamentos. Documentos de la Reunión de Expertos de la Subregión Andina. OPS/OMS, Quito, 1992.
2. OMS. Quality Assurance of Pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 1. WHO. Geneva, 1997.
3. MINSAP. Creación del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Resolución No. 173, Ciudad de La Habana, 1989.
4. MINSAP. Funciones y atribuciones del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Resolución No. 120, Ciudad de La Habana, 1994.
5. OMS. Ratanawijitrasin and Wondemagegnehu E. Effective Drug Regulation: *A Multicountry Study*, WHO, Geneva, 2002.
6. H. Zayas-Bazán: *Manual de Legislación Farmacéutica de Cuba*. Editorial Lex, La Habana, 1944.
7. Ley de Farmacia: *Gaceta Oficial de la República de Cuba*, La Habana, 1912.
8. Reglamento de la Ley de Farmacia. Decreto 689: *Gaceta Oficial de la República de Cuba*, La Habana, 1944.
9. MINSAP. *El Desarrollo de la Salud Pública, perspectivas has-*

- ta 1985*. Tomo III. La Industria Farmacéutica, Ciudad de La Habana, 1979.
10. MINSAP. Reglamento para el Registro de Medicamentos Nacionales y Extranjeros. Resolución No. 42, Ciudad de La Habana, 1979.
 11. Ley de la Salud Pública. Ley No. 41/83. *Gaceta Oficial de la República de Cuba*, Ciudad de La Habana, 1983.
 12. Reglamento de la Ley de la Salud Pública. Decreto Ley No. 139/88. *Gaceta Oficial de la República de Cuba*, Ciudad de La Habana, 1988.
 13. MINSAP. Reglamento para el Registro de Medicamentos Nacionales y Extranjeros. Resolución No. 42, Ciudad de La Habana, 1979.
 14. Guidelines for ATC Classification. Nordic Council on Medicines. Norway, 1990.
 15. Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos por el CECMED. Resolución No. 178. MINSAP, Ciudad de La Habana, 1991.
 16. CECMED. Información a presentar para la Solicitud de Autorización de Ensayos Clínicos, Ciudad de La Habana, 1992.
 17. Buenas Prácticas de Producción de Productos Farmacéuticos. Resolución Conjunta CEN-MINSAP, que pone en vigor la NC 26-211: 92, Ciudad de La Habana, 1992.
 18. Buenas Prácticas de Laboratorio. Resolución Conjunta CEN-MINSAP No. 1-92, que pone en vigor la NC 26-212: 92. Ciudad de La Habana, 1992.
 19. MINSAP. Buenas Prácticas Clínicas. Resolución Ministerial No. 48. Ciudad de La Habana, 1992.
 20. MINSAP: Reglamento para la Inspección Estatal. Resolución No. 172, Ciudad de La Habana, 1992.
 21. MINSAP. Metodología para el Otorgamiento de la Licencia de Producción. Instrucción No. 2, Ciudad de La Habana, 1996.
 22. MINSAP. Creación del Centro Nacional de Distribución y Consumo de Medicamentos. Resolución No. 44, Ciudad de La Habana, 1999.
 23. MINSAP. Creación del Buró Regulatorio para la Protección

- de la Salud. Resolución No. 132, Ciudad de La Habana, 1996.
24. CECMED. Requisitos para la Liberación de Lotes de Vacunas. Resolución No. 20/99 que pone en vigor la Regulación 19/99, Ciudad de La Habana, 1999.
 25. CECMED. Control de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación. Resolución 39/2000, que pone en vigor la Regulación No. 17-2000, Ciudad de La Habana, 2000.
 26. CECMED. Sistema de Vigilancia Postcomercialización del CECMED. Resolución No. 40/2000, Ciudad de La Habana, 2000.
 27. CECMED. Creación del Grupo de Vigilancia Postcomercialización del CECMED. Resolución No. 43/2001, Ciudad de La Habana, 2001.
 28. Galindo, M. A.: Programa Nacional de Inmunización. Dirección Nacional de Epidemiología. MINSAP. Editorial Servimpres. Ciudad de La Habana, 1998.
 29. Ramil, J. D. y Gran M.: Sistema de Información Estadística de Eventos Adversos a la Vacunación. Dirección Nacional de Estadísticas, MINSAP, Ciudad de La Habana, 1999.
 30. MINSAP. Cambio de Nombre del Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica por el de Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia. Resolución No.7, MINSAP, Ciudad de La Habana, 2001.
 31. MINSAP. Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y los Diagnosticadores. Resolución No. 170, Ciudad de La Habana, 2000.
 32. MINSAP. Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas. Instrucción No. 173, Ciudad de La Habana, 2000.
 33. Reglamento para el Sistema de Licencias Sanitarias de Operaciones Farmacéuticas. 2000. Resolución No. 01/2002. Buró Regulatorio de Protección para la Salud. Ciudad de La Habana, 2002.
 34. CECMED. Reglamento para la aplicación de la Lista Oficial de Precios para los Servicios Científico-Técnicos que brinda el CECMED. Resolución No. 9/2001, Ciudad de La Habana, 2001.

35. Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas. Resolución No. 5-2002. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Ciudad de La Habana, 2002.
36. Requerimientos para el Registro con Medicamentos de Productos Farmacéuticos con Vitaminas y Minerales. Resolución No. 3/2001. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Ciudad de La Habana, 2001.
37. Requerimientos para la Delimitación en el Registro entre Medicamentos y Equipos o Dispositivos Médicos. Resolución No. 4-2002. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Ciudad de La Habana, 2002.
38. OMS. Reglamentación de vacunas: desarrollo en los organismos actuales de reglamentación farmacéutica. Departamento de Vacunas y Productos Biológicos, Ginebra, 1999.
39. OMS. Informe de Inspección del Equipo de Inspección de la OMS al CECMED. División de Vacunos y Biológicos, 2000.

Hasta 1939	Hasta 1959	Hasta 1989	Hasta 1999	Después 2000	Total
				2002 (3)	
				2001 (4)	11
				2000 (4)	
			1999 (2)		
			1996 (3)		
			1994 (1)		13
			1992 (5)		
			1991 (2)		
		1989 (1)			
		1988 (1)			
		1983 (1)			7
		1979 (1)			
		1976 (1)			
		1962 (1)			
		1961 (1)			
	1944 (1)				1
1912 (1)					
1909 (1)					4
1833 (1)					
1709 (1)					
4	1	7	13	11	36

Fig. 2. Escala de Tiempo de Eventos Reguladores de Medicamentos en Cuba.

BUENAS PRÁCTICAS REGULADORAS CUBANAS

MSc. Celeste Sánchez González Centro para el Control Estatal
de la Calidad de los Medicamentos

RESUMEN

Se evidenció la necesidad de desarrollar y ejecutar prácticas adecuadas para el desempeño de las funciones reguladoras del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) como Autoridad Reguladora Nacional y los eventos que para ello hicieron propicio este momento. Se relacionaron las referencias básicas de su contenido como novedosas guías, indicadores, resultados de pronunciamientos públicos e investigaciones aplicadas a la efectividad del accionar de los organismos de reglamentación farmacéutica, fundamentalmente por la Organización Mundial de la Salud. Se realizó una caracterización de la organización y contenido de la Regulación sobre las Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas, aprobada en agosto del 2002; se analizaron sus capítulos fundamentales y se concluyó sobre la importancia de esta novedosa herramienta para alcanzar los objetivos de sus funciones básicas y de su capacidad para regular medicamentos y diagnósticos en Cuba.

INTRODUCCIÓN

La Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) Cubana, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), se encuentra en una fase superior de su desarrollo y enfrenta nuevos retos que la obligan a la acelerada evolución y perfeccionamiento de su desempeño para situarse en una posición de vanguardia, conforme la actualidad en la investigación, producción y comercialización de productos farmacéuticos y diagnósticos. Son tres los hitos que compulsionan las mejoras de sus prácticas de trabajo, a saber: la promulgación de la Política Farmacéutica Nacional,¹ la positiva evaluación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) del cumplimiento de

sus seis funciones básicas y de su capacidad para regular vacunas² y el acuerdo de aplicar códigos de Buenas Prácticas Reguladoras (BPR) para el trabajo de las ARM tomado por la IX Conferencia Internacional de Autoridades de Reglamentación Farmacéutica de la OMS (ICDRA),³ lo que se muestra en el Cuadro 1.

- *Promulgación de la Política Farmacéutica Nacional Relacionada con el Control Estatal de la Calidad de Medicamentos y Diagnosticadores en octubre del 2001, proyección de trabajo que incluye por primera vez una exhaustiva plataforma con fundamentos y principios básicos, estrategia farmacéutica e instrumentos para materializar la estrategia.*
- *Resultados satisfactorios de la inspección completa realizada por la OMS al CECMED y al cumplimiento de sus Funciones Básicas para la Regulación y Control de Vacunas, en el proceso de aceptabilidad para la vacuna cubana Antihepatitis B recombinante, en octubre del 2001, lo que constituye un compromiso para optimizar resultados.*
- *El acuerdo de la IX ICDRA, sobre la necesidad de desarrollar y aplicar códigos de BPR para el trabajo de las ARM con indicadores apropiados para medir el desempeño, la evaluación permanente de cómo se alcanzan la misión y objetivos de la Regulación de Medicamentos, la transparencia, información al público, los términos para la evaluación de solicitudes de registro, rendición de cuentas y mecanismos para asegurar la calidad de los procedimientos con los que operan, como aspectos de mayor importancia.*

Cuadro 1. Hechos que propician la actual emisión de las BPR Cubanas.

No se han publicado hasta la fecha regulaciones de BPR, por lo que con esta iniciativa, aprobada en agosto del 2002,⁴ el CECMED brinda respuesta a la solicitud de la OMS y se sitúa en una posición de avanzada. Esto no quiere decir que muchas ARM trabajen sin prácticas adecuadas o sin buenos sistemas de calidad, sino que de forma análoga a las buenas prácticas de fabricación y otras, requieren de su estructuración como un conjunto de requisitos y disposiciones.

El alcance de la regulación que aquí se presenta comprende todas las actividades del CECMED, tanto de carácter normativo como las operaciones ejecutivas y persigue establecer los esenciales mínimos para su trabajo confiable, elevar la calidad y efectividad de su accionar, facilitar las actividades de armonización y reconocimiento mutuo, así como contribuir al aval de exporta-

ción para productos cubanos, en especial a las agencias internacionales de las Naciones Unidas. Se tuvo en cuenta para diseñar su contenido, de forma principal pero no únicamente, los lineamientos de la OMS para el trabajo de las ARM y las particularidades aplicables a vacunas que se encuentran en diversos documentos relacionados en la bibliografía y algunos de los cuales queremos resaltar en el Cuadro 2.^{2,3,5,8}

- ♦ *Consulta Informal de Expertos en Regulación Nacional de Vacunas. Indicadores y sus 6 funciones básicas.*
- ♦ *Recomendaciones Novena ICDRA.*
- ♦ *Declaración del Grupo Internacional de Transparencia y Responsabilidad Pública en la Regulación Farmacéutica.*
- ♦ *Informe de Resultado de Inspección Completa al CECMED por la OMS.*
- ♦ *Estudio Multipaíses de la Efectividad de la Regulación de Medicamentos.*
- ♦ *Indicadores de efectividad derivados de la Reunión de Evaluación de Herramientas desarrolladas para fortalecer la capacidad reguladora en vacunas y medicamentos.*

Cuadro 2. Referencias básicas incluidas en las BPR Cubanas.

CARACTERIZACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS REGULADORAS CUBANAS

Esta regulación se estructuró con 16 capítulos e incluyó en cada uno la descripción del principio y las generalidades, desglosadas en 141 aspectos generales y 174 particulares. El capítulo, de Reglamentación y Sistema de Regulación es el más amplio debido a que para todas y cada una de las acciones de una ARM se requiere de base legal y metodológica para los que, tanto la experiencia como los resultados de estudios anteriores, han demostrado que este es uno de los puntos a fortalecer en nuestro sistema. En orden de amplitud le sigue el de Transparencia, como uno de los pilares en los que debe sustentarse el trabajo de cualquier ARM. En la Tabla 1 mostramos un resumen de la organización y contenido de la Regulación (ver anexo).

A continuación describimos varios elementos relevantes, demostrativos de la esencia de las BPRC.

Glosario: Se incorporaron 9 definiciones con el significado que en el contexto presentan para facilitar la comprensión. Estos constituyen un aporte importante a la cultura indispensable

para la interpretación y aplicación de estos requerimientos.

Reglamentación y sistema de regulación de medicamentos incluyendo vacunas y diagnosticadores

Parte del principio de la misión de una ARM de operar un sistema regulador para garantizar el acceso oportuno al mercado de productos con calidad, seguridad, eficacia, con información veraz para su uso racional. Establece como premisa el reconocimiento de que el CECMED debe poseer capacidad ejecutiva, autoridad y autonomía para ejercer sus actividades reguladoras y estar capacitado para poner en práctica las políticas farmacéuticas, utilizando los instrumentos de la legislación y la reglamentación, con una labor basada en la efectiva legislación farmacéutica con estructura administrativa, funciones, atribuciones, responsabilidades y procedimientos técnicos y administrativos claramente precisados. Todo ello requiere de respaldo legal de carácter supremo, como es una política de medicamentos, una amplia ley de medicamentos —hasta ahora inexistente—, y una legislación flexible para dar respuesta a las necesidades de cambio. También resaltan las bases legales requeridas para el Sistema Regulador, su aplicación y las disposiciones de respaldo para que esta autoridad ejerza sus funciones y responsabilidades con un efectivo sistema de aseguramiento de calidad.

Como parte del funcionamiento de la ARM se describe la importancia de un plan de desarrollo institucional permanente, de la publicación de los servicios, cuotas vigentes, instrucciones para los solicitantes, características de sus relaciones con la industria farmacéutica, mecanismo para dar a conocer a los solicitantes el estado de sus solicitudes, regulaciones y de la colaboración con otras ARM y con la OMS. Por último, este capítulo refiere las funciones básicas del sistema de regulación y elementos del continuo sistema de evaluación de su misión y de los objetivos de la regulación mediante indicadores del desempeño, como lo son, por ejemplo, el cumplimiento de estas BPRC y la disponibilidad de estadísticas adecuadas.

El capítulo de *Transparencia* se hace necesario dada la naturaleza de las funciones del CECMED que implican la entrega y

generación de abundante información y por el beneficio que recibe la comunidad científica y el público en general cuando se pone a su disposición la información recibida y generada por esta institución. Establece que la ARM creará las bases para garantizar su accionar eficiente y honesto a favor del interés sanitario de protección a la población, como entidad pública; que existirá transparencia en sus procedimientos reguladores y otros resultados sobre todo para los que son afectados por las regulaciones y que brindará información; dispondrá de regulaciones y procedimientos sobre su responsabilidad al respecto y ejecutará acciones para preservar y dar a conocer los términos del secreto y la confidencialidad y evitar el conflicto de intereses. También definirá las situaciones de conflicto de intereses e incluirá, entre los requisitos para la selección de su personal, disposiciones sobre la ausencia de intereses que puedan entrar en conflicto con sus responsabilidades y el desempeño de su trabajo.

En el Capítulo V se refieren las características del *personal* que trabaje en el CECMED, por ser los recursos humanos un factor primordial en el establecimiento y mantenimiento de un adecuado sistema de garantía de calidad y para el cumplimiento de sus responsabilidades para la apropiada regulación y vigilancia sanitaria de los productos sujetos a su control. Son tratados los requerimientos en cuanto al número, calificación, capacitación, plan de entrenamiento y la higiene del personal. Se aborda también la organización y los requerimientos particulares en cuanto a ética, confidencialidad y ausencia de conflicto de intereses.

La *selección y uso de expertos externos y comités de expertos* es el tema del Capítulo V, partiendo del principio de su empleo frecuente para incrementar la experticia disponible en las ARM y la imparcialidad de sus decisiones. Sin ser personal propio, deben cumplir con los mismos requisitos y prácticas vigentes en la ARM en las funciones que realicen para ella, por lo que se describe el subsistema de aseguramiento de la calidad requerido.

Las *Instalaciones y Equipamiento* son el objeto del Capítulo VII. Esta materia es una de las más difíciles de abordar en cualquiera de las buenas prácticas de que se trate, por lo que se enfoca en función de los esenciales mínimos requeridos, se describen las

áreas indispensables y sus características en base a la experiencia de trabajo y de algunos requerimientos identificados por la OMS.⁹ Así, se abordan características de adecuadas áreas de espera, recepción, evaluación de las solicitudes, archivo, computación, biblioteca y de laboratorios. En cuanto a equipamiento la Regulación se refiere solamente al vinculado con sus funciones básicas.

El *Registro Sanitario* es, por definición, la actividad primordial de una ARM,¹⁰ alrededor de la cual se organizan todas las funciones básicas, por lo que recibe un tratamiento particular en estas BPRC. El tiempo que demora el registro es uno de los problemas sociales en los que se involucran con gran responsabilidad las autoridades sanitarias, dado que determina el acceso oportuno del producto al mercado.¹¹ Se relacionan por ello las necesidades de respaldo legal, metodológico y documental, al aseguramiento de la calidad con el que debe conducirse, las características de sus plazos y la definición de los patrones de calidad, seguridad y eficacia a seguir. Contempla también el Registro de Diagnosticadores y el Control Regulador de Sangre, conforme las características del rango de objetos regulados por el CECMED, de los que son parte.

Las *Inspecciones de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos* constituyen una base para la calidad de los lotes de productos y para el otorgamiento de las Licencias de Producción a los establecimientos farmacéuticos que realizan estas operaciones. Son la parte del aseguramiento que garantiza que los productos sean fabricados y controlados consistentemente para alcanzar los patrones de calidad fijados por el CECMED. El Capítulo IX de la Regulación comprende las prácticas adecuadas para la ARM en cuanto a esta función básica, e incorpora también lo referido a inspecciones de buenas prácticas de distribución, de producción de diagnosticadores y de bancos de sangre, para el otorgamiento de las licencias a distribuidores, importadores, exportadores, productores de diagnosticadores y a los bancos de sangre, suministradores de sangre como materia prima farmacéutica.

Los *ensayos de laboratorio*, en su condición de función básica de una ARM para realizar las comprobaciones de calidad necesarias, se caracterizan fundamentalmente en cuanto a los requisitos

de operación bajo un sistema de calidad. Estos se abordan en el Capítulo X, con 9 aspectos cruciales identificados.

En el Capítulo XI se enumeran los requerimientos reguladores de la *evaluación clínica de seguridad y eficacia*. Este indicador cobra en nuestro país una dimensión particular tomando en consideración que en Cuba se desarrollan múltiples investigaciones en humanos para nuevos productos, motivado por el intenso quehacer investigativo y desarrollo biofarmacéutico. Entre los 5 parámetros que se destacan, se incluyen las recomendaciones de la inspección de la OMS.

Los productos biológicos poseen una elevada variabilidad intrínseca debido a la naturaleza de sus materiales de partida a los procesos y los métodos de bioensayo que involucran, lo que justifica la necesidad de un control lote a lote por parte de la ARM. Por todo ello la *liberación de lotes de vacunas y productos biológicos* es una actividad particular para las ARM con producción nacional de vacunas como es el caso de nuestro país. Lo anterior, unido al proceso de aceptabilidad para la vacuna Antihepatitis B recombinante al que ya hemos hecho referencia, hace que este Capítulo XII posea una especial importancia. Los siete elementos que aquí se incluyen son generales por cuanto parten de la Guía de Inspección de la OMS al efecto.⁸

En el Capítulo XIII, se trata una de las funciones que requiere de mayor coordinación, la *vigilancia postcomercialización*. Son relacionadas las prácticas a seguir para realizar el control, la investigación y la adopción de las medidas correspondientes, así como las particularidades de la vigilancia del comportamiento de las vacunas en el campo. Son referidas aquí la retroalimentación permanente que debe existir para una adecuada toma de decisiones reguladoras por el CECMED en su relación con las instituciones que dentro del Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Salud Pública reciben y procesan los eventos adversos de medicamentos y los consecutivos a la vacunación, generando las señales de alerta.

El Esquema de Calidad de la OMS de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional es una herramienta de aseguramiento de la calidad para las exportaciones y Cuba se encuentra adscrita a ella desde 1997 representada por el CECMED.¹² Las directrices de trabajo que se recomiendan conforman el Capítulo XIV.

La *documentación* es un aspecto básico de cualquier sistema de calidad, por lo que se necesitan lineamientos al respecto para que la ARM pueda operar sobre estas bases como una buena práctica. Los documentos como políticas, leyes, regulaciones, metodologías, procedimientos e información normativa y registros que resultan indispensables para el trabajo del CECMED presentan características particulares, por lo que son objeto, de forma general y específica, del Capítulo XV y final de esta regulación.

CONCLUSIONES

- La promulgación de las BPR Cubanas es una acción trascendente para la elevación de la calidad del trabajo del CECMED como ARM y una útil herramienta para el aseguramiento de calidad del Sistema Regulador Nacional de Medicamentos.
- La regulación de las BPR Cubanas son un novedoso documento de vanguardia en su tipo, exhaustivo y representativo de la madurez alcanzada por el CECMED y de los objetivos a alcanzar en el desempeño de sus funciones básicas y en su capacidad para regular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y los Diagnosticores. Resolución No. 170. MINSAP. Ciudad de La Habana, 4 de octubre del 2000.
2. Informe de Inspección del Equipo de Inspección de la OMS al CECMED. División de Vacunas y Biológicos. OMS, octubre 2000.
3. Report of 9th ICDRA. WHO Drug Information. Vol. 13, No. 2, 1999.
4. Buenas Prácticas Reguladoras Cubanas. Resolución No. 5-2002. Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública. Ciudad de La Habana, 26 de agosto del 2002.
5. Informal Consultation of Experts on National Regulation of

Vaccines. "Indicators for status of the vaccine regulatory system and six control functions". Department of vaccines and other Biologicals. WHO. Geneva, 1999.

6. Declaración del Grupo Internacional de trabajo sobre Transparencia y Responsabilidad Pública en la Regulación Farmacéutica. AIS. Upsala, Suecia. Septiembre de 1996.
7. Ratanawijitrasin S. and Wondemagegnehu E. Effective Drug Regulation. A Multicountry Study. Essential Drugs and Medicine Policy, WHO. Geneva, 2002.
8. Indicadores de Efectividad derivados de la Reunión de Evaluación de Herramientas Desarrolladas para Fortalecer la Capacidad Reguladora en Vacunas y Medicamentos. División de Acceso a Tecnologías y Aseguramiento de la Calidad y Seguridad de Medicamentos. OMS. Ginebra, Diciembre 12 y 13 del 2001.
9. How to Implement Computer-Assisted Drug Registration. WHO. Management Sciences for Health. Regulatory Support Series No. 2. Geneva, 1998.
10. Vernengo M. Control Oficial de Medicamentos. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. OPS/OMS. 1997.
11. Marketing Authorization of Pharmaceutical Products with special reference to Multisource (generic) products. A Manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series, No. 5. WHO. Geneva 1999. (WHO/DMP/RGS/98.5)
12. Guidelines for Implementation of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce. Marketing Authorization of Pharmaceutical products with Special Reference to Multisource (Generic) Products. A manual for a Drug Regulatory Authority. Regulatory Support Series, No. 5. WHO, 1999.

ANEXO

Capítulo	Tema	No. Aspectos generales	No. Aspectos particulares
I	Introducción	-	-
II	Glosario	9	-
III	Reglamentación y sistema de regulación	30	44
IV	Transparencia	3	28
V	Personal	7	17
VI	Selección y uso de expertos y comités	9	4
VII	Instalaciones y equipamiento	9	-
IX	Inspecciones de BPFPPF. Licencias de fabricantes	9	-
X	Ensayos de laboratorio	9	-
XI	Evaluación clínica de seguridad y eficacia	5	3
XII	Liberación de lotes de vacunas y otros	1	-
XIII	Vigilancia postcomercialización	5	-
XIV	Participación en el esquema OMS	6	-
XV	Documentación	4	28
XVI	Bibliografía	18	-
16	Total	141	174

Tabla 1. Estructura y contenido de la regulación sobre BPRC.

Logros de la Investigación- Desarrollo

IMPACTO DE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN LOS TRÁMITES PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS

*Lic. Dayanira Ortega Larrea
y MSc. Celeste Sánchez González*

Centro para el Control Estatal
de la Calidad de los Medicamentos

RESUMEN

Los estudios de estabilidad constituyen uno de los aspectos más importantes a presentar para el registro de un medicamento por ser un factor determinante para su calidad, seguridad y eficacia a través del tiempo.

Se realizó un análisis retrospectivo del impacto de los señalamientos a los estudios de estabilidad de todos los trámites de inscripción y renovación de medicamentos nacionales concluidos entre 1997-2000 en el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Los indicadores seleccionados fueron el número de ciclos del trámite, el tiempo de duración del proceso y la concesión o no del plazo de validez solicitado.

Se demostró que los estudios de estabilidad deficientes constituyen la mayor fuente de solicitudes de información complementaria para los trámites, y que incrementan el tiempo de demora, así como el número de ciclos de evaluación y ocasionan la no confirmación del plazo de validez solicitado en más del 10% de las solicitudes.

INTRODUCCIÓN

Para determinar cómo varía la calidad de un medicamento, teniendo en cuenta el tiempo y la influencia de factores medioambientales, se llevan a cabo una serie de ensayos, pruebas y determinaciones para comprobar si se mantienen las propiedades relativas a la calidad de dicho medicamento.^{1,2,3}

Mediante la realización de los estudios de estabilidad durante el desarrollo de un producto, se obtiene la información que permite formular propuestas sobre su vencimiento y recomendar las

condiciones de almacenamiento. Tienen como objetivo proponer las condiciones en las que debe mantenerse el medicamento para garantizar que conserve la calidad, seguridad, eficacia y aceptabilidad hasta la fecha de caducidad prevista durante el almacenamiento, distribución, dispensación y su utilización.^{4,5,6}

El fabricante es el responsable de que el medicamento mantenga la calidad durante su permanencia en el mercado hasta su fecha de vencimiento en las condiciones de envase y almacenamiento declaradas, por lo que debe garantizar que los estudios de estabilidad realizados sean precisos y confiables, correspondiendo a la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) en Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), aprobar la fecha de vencimiento y las condiciones de almacenamiento definitivas con los que el producto será registrado y puesto en el mercado, mediante la evaluación de los resultados de estos estudios.⁷

Las solicitudes de registro de medicamentos deben ser procesadas para su aprobación en períodos de tiempo razonables. Para todos los tipos de productos, la ARM tiene que alcanzar un balance entre el tiempo de evaluación requerido para asegurar que el producto sea seguro, eficaz y de buena calidad y no demorar innecesariamente el acceso al mercado y la disponibilidad del producto.⁸

Es de interés público que los nuevos y buenos productos farmacéuticos estén disponibles tan rápidamente como sea posible, tanto los similares a los ya existentes como los que contienen nuevos ingredientes farmacéuticos activos; de aquí la importancia que para la población, los solicitantes de registro y la propia ARM tienen el tiempo que se demoran los procesos de registro y la toma de medidas para su disminución.⁸

Otro aspecto de importancia para la duración del trámite de registro es el número de ciclos de cada solicitud. De acuerdo con el Reglamento para el Registro Sanitario vigente se aceptan hasta tres ciclos de solicitud de información adicional para cada trámite y en función de esto se encuentra su tiempo total de duración, es por ello que lo hemos seleccionado como un indicador relevante para dimensionar el posible impacto de las observaciones de la estabilidad sobre el número de ciclos para cada solicitud.

Cada solicitante de registro presenta, como conclusión de sus

estudios de estabilidad una propuesta del plazo de validez para su producto, es decir, del tiempo en el cual se mantiene cumpliendo con las especificaciones establecidas. Él se ratifica o modifica por la ARM, y este indicador es representativo de la uniformidad de criterios en la evaluación de los resultados de ambos y del grado de satisfacción de los requisitos establecidos. Si bien no implica, como en los casos de los ciclos y el tiempo total del registro, un inconveniente a los efectos de la puesta en el mercado del producto, sí lo puede hacer ante limitación de las condiciones con las cuales se aprueba su comercialización.⁸

Con la realización de este trabajo nos propusimos como objetivo general caracterizar el impacto de los señalamientos sobre los estudios de estabilidad formulados por el CECMED a las solicitudes de trámites nacionales, y como objetivos específicos la determinación de la magnitud de los señalamientos de estabilidad con relación al resto de las observaciones causales de solicitudes de información adicional en los trámites en general, y en particular para las solicitudes de inscripción y renovación en cuanto a su tiempo de duración, el número de veces que se evalúa un trámite y la concesión del período de validez solicitado.

METODOLOGÍA

- Se confeccionaron tablas de registros primarios de datos a partir de una revisión retrospectiva de los registros oficiales del CECMED y de los expedientes de Registro Sanitario de todos los productos nacionales autorizados y vigentes de 4 años (1997-2000). Se caracterizaron según el grado de novedad conforme se establece en los requisitos para el registro vigentes; por tipo de trámite (Solicitudes de Inscripción y de Renovación) y por tipo de producto.
- Se seleccionaron los indicadores de importancia en el proceso de registro y se aplicaron a los productos identificados. Se caracterizó el comportamiento de los mismos, los que fueron:
 - Número de veces que se evalúa un trámite (ciclos).
 - Tiempo de duración de los trámites.
 - Concesión del período de validez solicitado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización

Como punto de partida del estudio, la caracterización de la muestra arrojó que se produjeron un total de 486 trámites de productos nacionales. En cuanto al tipo de trámites, casi el 70% correspondió a renovaciones y un 30% a nuevas solicitudes. No se presentaron nuevos productos (Categoría A) ni nuevas asociaciones (Categoría B). Los resultados de nuestra caracterización en la muestra de los 4 años estudiados según el grado de novedad se muestran en la Tabla 1.

Total registrado en el CECMED	Total registrado (1997- 2000)	Grados de novedad								Biológico		Nuevas sustancias	
		A		B		C		D					
		No.	No.	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1 083	148	-	-	-	-	15	10,1	119	80,4	14	9,4	14	9,4

Tabla 1. Caracterización de la muestra por grado de novedad.

En cuanto al tipo de trámites, lógicamente el número de renovaciones debe ser el mayor, ya que una vez otorgado el registro —el cual es válido por un período de 5 años—, se debe mantener la renovación que es válida por igual periodo, durante todo el tiempo que se mantenga el producto en el mercado. Así, las renovaciones abarcan acumulativamente a todos los productos registrados, salvo las excepciones de los que no se continúan vendiendo, lo cual se muestra en la Fig.1.

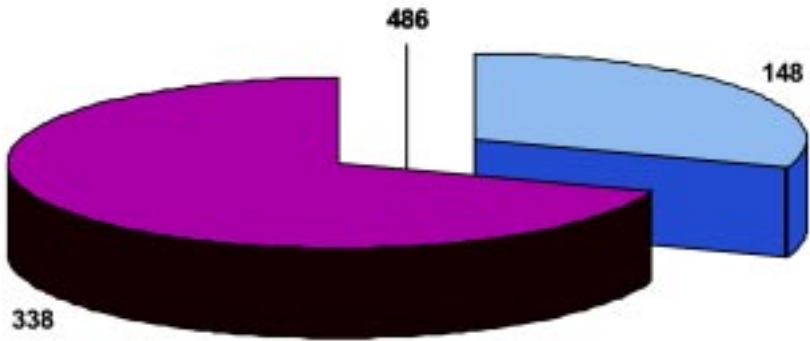


Fig. 1. Caracterización de la muestra según tipo de trámites (1997-2000).

Número de ciclos

En cuanto a este indicador, los resultados de nuestro estudio mostraron que el promedio de veces que se evalúa un trámite al que se le han formulado señalamientos que no incluyen estabilidad es de 1,72. Sin embargo, cuando se trata de trámites que sí los tienen, el promedio es de 2,3 ciclos, lo que permite la interpretación de que, en general, los trámites de Registro de Medicamentos cuyos estudios de estabilidad no fueron adecuados, tienen un 34% de ciclos por encima de los que no. Como puede observarse, los estudios mal conducidos o mal informados traen como consecuencia no solamente pérdidas de tiempo, sino también trabajo adicional tanto para el solicitante como para el CECMED, ya que tiene que presentarse y evaluarse la información complementaria requerida un mayor número de veces, lo que conlleva a la necesidad de solicitud de información complementaria o completamiento de la documentación. En la Tabla 2 resumimos estos datos.

Año	Con señalamientos de estabilidad	Sin señalamientos de estabilidad	Incremento
Nuevas solicitudes			
1997	2	3	-
1998	2	1	1
1999	2	1	1
2000	2	1	1
Total	2	1,37	0,63
Año	Con señalamientos de estabilidad	Sin señalamientos de estabilidad	Incremento
Renovaciones			
1997	2	1	1
1998	3	2	1
1999	2	2	0
2000	3	1	2
Total	2,42	1,82	0,6
General			
Total	2,3	1,72	0,58

Tabla 2. Impacto de señalamientos de estabilidad en el número de ciclos por trámite.

Se observa que el incremento en los ciclos afecta tanto a los trámites de inscripción en el registro como a los de renovación,

aunque el comportamiento esperado para estas últimas debía ser mejor, ya que se trata de confirmación de los plazos otorgados. En la evaluación de este parámetro observamos que no se destacan diferencias notables por tipo de trámite, sino que el comportamiento de ambos por separado confirma que siempre, para los casos de solicitudes de trámites con observaciones de estabilidad, el número de veces que es necesario evaluar es mayor.

Tiempo de duración del trámite de registro

En la Tabla 3 “Tiempo promedio del trámite” se relaciona el tiempo que, como promedio, demoraron todos los trámites revisados. A partir de su análisis observamos que, cuando se formularon señalamientos no referidos a los estudios de estabilidad, el tiempo total de duración del trámite fue de 15 meses, mientras que cuando se incluyeron, los demoraron un total de 20,5 meses como promedio. De esta forma se evidencia que las insuficiencias en los estudios de estabilidad presentados provocaron que se extendiera el tiempo total que demora el trámite en más de 5 meses, y con ello que se incumpliera lo establecido en el Reglamento para el Registro de Medicamentos de Uso Humano de la República de Cuba, que establece como tiempo máximo de duración de un trámite 9 meses a partir de su aceptación por el CECMED.

Años	X c/ señalamientos	X s/ señalamientos	Incremento promedio
1997 a 2000	Nuevas solicitudes		
	21,3	14	7,3
	Renovaciones		
	19,7	16,7	3
	Totales		
	20,5	15,3	5

Tabla 3. Impacto de señalamientos de estabilidad en el tiempo promedio de duración del trámite.

En la Fig. 2 se representa el comportamiento total y por tipo de trámite de este parámetro, donde se evidencia que las insuficiencias en los estudios de estabilidad informados han ocasionado que para el trámite de inscripción el tiempo promedio re-

querido fuera de 21,3 meses, lo que en comparación con los que no presentaron dificultades en este tipo de estudios, que duraron como promedio 14 meses arroja una diferencia de 7,3 meses de demora por esta causal.

Por su parte, los trámites de renovación con estudios de estabilidad deficientes demoraron 19,7 meses, con un incremento de 3 meses al compararlos con los de estabilidades satisfactorias y que tuvieron un tiempo promedio de 16,7 meses de duración.

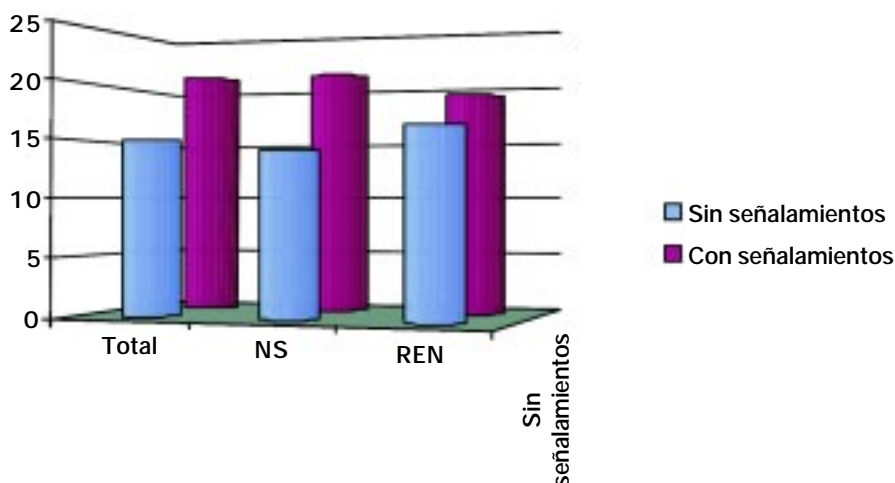


Fig. 2. Impacto de señalamientos de estabilidad en el tiempo promedio de duración del trámite.

La diferencia entre inscripción y renovación es lógica, ya que cuando se presenta por primera vez una solicitud es que se muestran los resultados de la investigación de la estabilidad. En una renovación, mediante el seguimiento de los lotes industriales en estudios a tiempo y temperatura reales, lo que se demuestra en general es la confirmación del período de validez otorgado y con esta misma metodología, previamente aprobada con el registro, se amplían los vencimientos. La probabilidad de conducir adecuadamente los estudios es en consecuencia, mucho mayor.

Tomando en cuenta la importancia del factor tiempo para la obtención del Registro del Medicamento, que constituye en la práctica la autorización para la comercialización, podemos dimensionar el impacto social del atraso de más de 7 meses en el proceso de puesta en el mercado de nuevos productos, la

que ha ocasionado durante estos cuatro años que los estudios no se hayan conducido conforme lo establece el CECMED, o que sus informes hayan sido insuficientes.

Período de validez solicitado/otorgado

El período de validez solicitado durante los trámites de inscripción fue otorgado en el 58,1% de los casos y modificado en el 41,8%, mientras que para las renovaciones se confirmó en el 73,9% y se denegó en el 26,1%. Esto resulta un comportamiento lógico en cuanto a la proporción, es decir, se deniega más en las inscripciones que en las renovaciones, mientras que puede considerarse elevado para las renovaciones, en las que se debe confirmar el plazo de validez provisional otorgado en el registro, todo ello se relaciona en la Tabla 4 y Fig. 3.

Total	Período de validez otorgado				Período de validez confirmado			
	Sí		No		Sí		No	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Inscripciones (148)					Renovaciones (338)			
148	86	58,1	62	41,8	250	73,9	88	26,1

Tabla 4. Caracterización del indicador Período de validez solicitado/otorgado.

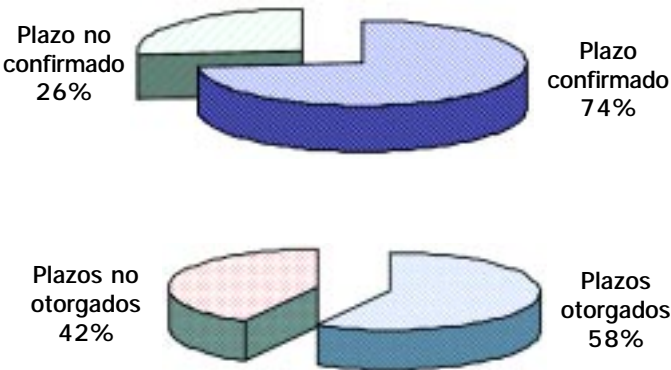


Fig. 3. Caracterización del indicador Período de validez solicitado-otorgado.

CONCLUSIONES

- Se caracterizó la muestra de estudio en cuanto a tipo de productos, a grados de novedad, correspondiendo el 10,1% a la categoría C y el 1,4% a biológicos, mientras que en cuanto al tipo de trámites el 30,45 correspondió a inscripciones y el 69,5 a renovaciones.

- Se demostró que el impacto de los estudios de estabilidad sobre el proceso de registro es notable y que los estudios de estabilidad deficientes son objeto de retrasos en los trámites de registro, ocasionando:

- Un incremento en el número de ciclos del 34% como promedio, lo que para los trámites de inscripción es de 0,63 y para la renovación de 0,6.
- Un incremento promedio en el tiempo que dura el trámite de 5 meses, lo que para los trámites de inscripción es de 7,3 y de renovación es de 3 meses.

- Se demostró que el comportamiento histórico de la relación tiempo de validez solicitado y tiempo de validez otorgado es de más del 12% denegado para las solicitudes de inscripción y más del 18% denegado para las de renovación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Requerimientos de estudios de estabilidad para el registro de productos farmacéuticos nuevos y conocidos. CECMED, 1999.
2. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Nuevos Ingredientes Farmacéuticos Activos, Regulación - 24. CECMED, 2000.
3. Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos. Regulación – 25, CECMED, 2000.
4. Guidance for Industry, Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, Draft Guidance. US Department of Health and Human Services, FDA, 1998.

5. Annex to ICH/CPMP note for guidance on Stability testing of new drug active substances and medicinal products. (CPMP/ICH/380/95): Maximum shelf-life for sterile products after first opening or following reconstitution, Londres, 1996.
6. Stability of drug Dosage Forms. WHO Expert Committee on Specifications For Pharmaceutical Preparations. Thirty-first Report. Geneva, WHO (WHO Technical Report Series No. 790), 1996.
7. Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms. WHO Expert Committee on Specifications For Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth Report. Geneva, WHO (WHO Technical Report Series No. 863), 1996.
8. Requisitos para las solicitudes de inscripción, renovación y modificación en el Registro de medicamentos de uso humano. CECMED, 1998.

IMPACTO DE LOS NUEVOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE LOS DIAGNOSTICADORES

Lic. Liena Núñez Núñez, Centro para el Control Estatal
Lic. Urbano Angulo Blanco, de la Calidad de los Medicamentos
Lic. Evelyn Amat Navarrete
y Lic. Manuel Morejón Campa

RESUMEN

En el año 2001 se actualizaron los requisitos que el CECMED considera aceptables y necesarios para la inscripción, modificación o renovación de un producto en el Registro Sanitario de los Diagnosticadores, los cuales aparecen en la Regulación No. 8-2001. Los aspectos novedosos incluidos contribuyeron a facilitar la confección del Expediente de Registro (ER) por parte del solicitante y a brindar adicionalmente una mayor confiabilidad a la información que se entrega al CECMED. Se evaluó el impacto de esta Regulación mediante el estudio del comportamiento de las No Conformidades (NC) detectadas durante el proceso de evaluación de los ER y la comparación de estos resultados con los de un período anterior a la aprobación de la misma. Los resultados fundamentales fueron la disminución de las NC por requisito, el incremento de los trámites aprobados sin NC y de los trámites aprobados en su primera presentación. Todo esto conllevó a que se redujera el tiempo total de aprobación de los trámites de *397 días a 153 días*, lo cual influyó considerablemente en la más rápida introducción de estos productos en el mercado nacional o en la posibilidad de su exportación.

INTRODUCCIÓN

Los diagnosticadores, también conocidos como reactivos clínicos, medios de diagnóstico o productos para el diagnóstico *in vitro*, constituyen un elemento fundamental en los laboratorios clínicos y en los bancos de sangre para el pesquiasaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades.⁴ Por ello la calidad de estos productos tiene un extraordinario impacto en el servicio que brindan dichas instituciones a la población en el Sistema Nacional de Salud, pues un fallo funcional de un diagnosticador puede traer

como consecuencia un diagnóstico errado y en consecuencia puede producirse un tratamiento innecesario o demorado, lo cual puede ocasionar un serio problema al paciente.

La evaluación y el registro sanitario de los diagnosticadores constituye un proceso regulador que contribuye a elevar la calidad de estos productos, ya que como parte de dicho proceso se establecen requisitos generales y específicos que deben cumplir los diagnosticadores como premisa para su comercialización.

En el año 2001 se actualizaron los requisitos generales vigentes⁴ para el Registro Sanitario de los Diagnosticadores mediante la edición de la Regulación No. 8-2001.⁵ Esta nueva Regulación adopta e incorpora un conjunto de aspectos novedosos contemplados en documentos internacionales específicos^{1,2,3,9} y a la vez cumple con lo planteado en la Política Farmacéutica Nacional⁸ relacionado con el establecimiento de requisitos diferenciados por tipo de trámite. Otro elemento novedoso importante es su vinculación con las Buenas Prácticas para la Producción de los Diagnosticadores,⁶ pues se incorporan al Expediente de Registro (ER) copia de algunos documentos indispensables que los fabricantes deben elaborar y aplicar para llevar a cabo el proceso productivo satisfactoriamente. Esto contribuye a facilitar la confección del ER y a brindar adicionalmente una mayor confiabilidad a la información que se entrega al CECMED, ya que estos documentos deben estar previamente aprobados por la Gerencia de Calidad del fabricante.

Para lograr una efectiva aplicación de estos nuevos requisitos se llevó a cabo una estrategia que contempló la organización de cursos de registro de diagnosticadores, seminarios de actualización e intercambios directos y consultas sobre productos específicos, todas dirigidas a los productores de diagnosticadores.

El objetivo general de este trabajo es evaluar el impacto de la aplicación de la Regulación No. 8-2001 Requisitos Generales para el Registro Sanitario de los Diagnosticadores y los específicos son:

1. Estudiar el comportamiento de las No Conformidades (NC) detectadas durante el proceso de evaluación de los Expedientes de Registro Sanitario, según la Regulación No. 8-2001.
2. Comparar los resultados obtenidos con los de un período anterior a la aprobación de la Regulación No. 8-2001.
3. Valoración de la efectividad de los procedimientos aplicados durante la implantación de la Regulación No. 8-2001.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se seleccionaron 122 expedientes presentados al Registro de Diagnosticadores por 8 empresas productoras desde enero del 2001 hasta marzo del 2002. Los resultados se agruparon según los requisitos de la Regulación 8-2001, en 4 categorías de NC por expediente y por tipo de trámite, y según el estado de cada trámite. Se calculó además el promedio de no conformidades por trámite y el tiempo promedio de demora de los trámites en días, desglosados a su vez en los tiempos de demora del CECMED para realizar la evaluación integral y del complemento de documentación (CD) y del productor para responder a esos CD, según lo establecido en el Reglamento para el Registro de los Diagnosticadores vigente.⁷ Todos estos resultados fueron comparados con los obtenidos en un periodo comprendido entre enero de 1998 y abril de 1999.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La utilización del término *no conformidad* para identificar las deficiencias o incumplimientos de los requisitos establecidos, vincula de forma novedosa las definiciones asociadas a la calidad con el Registro de Diagnosticadores.

En la Fig. 1 se aprecia que la frecuencia de NC detectadas por requisito durante el período 2001-2002 fue siempre inferior al 50%, lo cual representa una marcada disminución con respecto al período 1998-1999, en particular para los requisitos rotulados (47,7%) y control de lotes (40,3%). En el resto de los requisitos las NC disminuyeron comparativamente entre un 18,3% y un 12,6%, excepto en la información administrativa y el modelo de solicitud, en los que se incrementaron en algo más de un 9%.

La Fig. 2 muestra que el 48% de los 122 ER evaluados en el período 2001-2002 no presentaron NC. Se observa además una disminución del porcentaje de ER en las categorías de 1 a 10 y de 11 a 20 NC con respecto al período 1998-1999, así como un incremento del porcentaje de ER en la categoría de más de 20 NC. Esto último se explica por el mayor porcentaje de ER

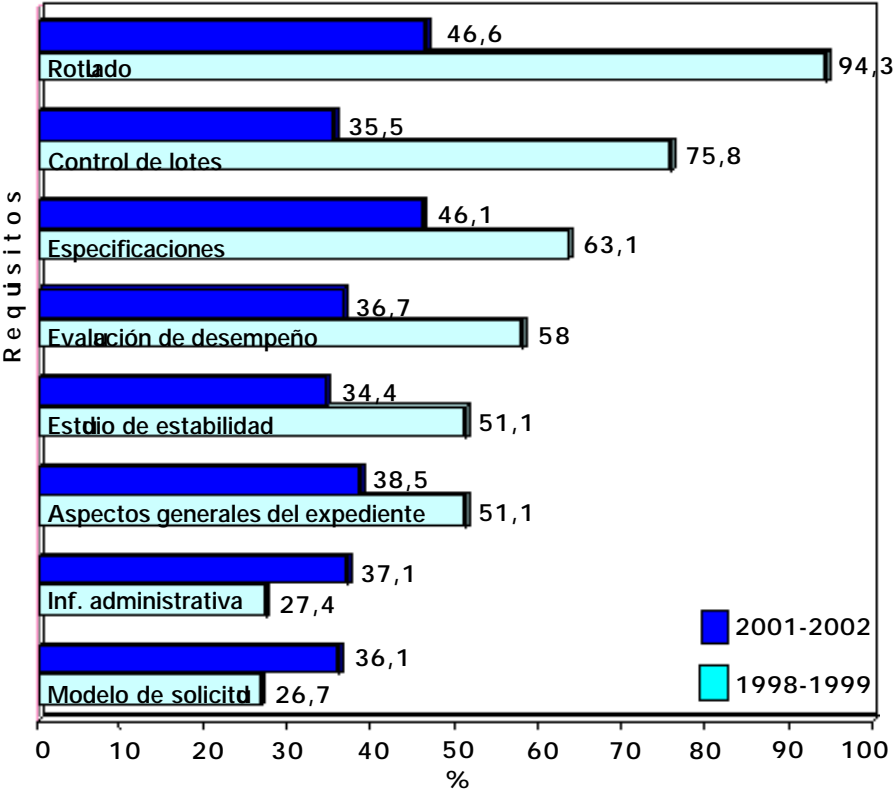


Fig. 1. Frecuencia de no conformidades detectadas por requisitos.

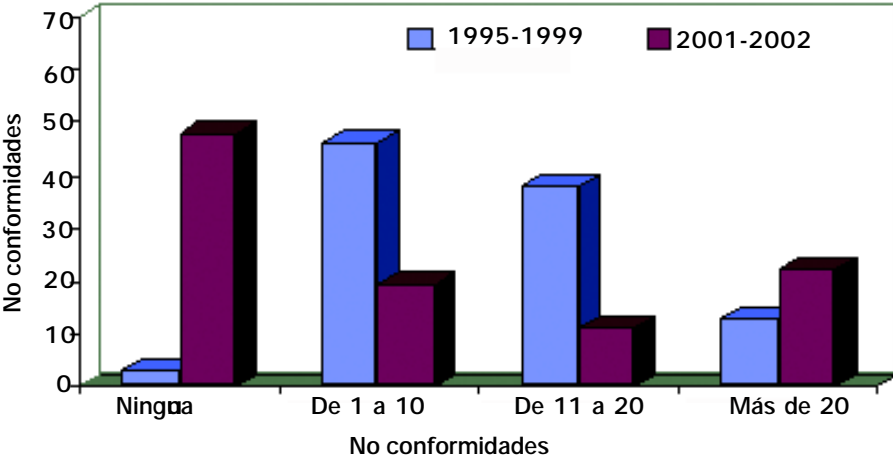


Fig. 2. Expediente (%) por categoría de NC.

correspondientes a trámites de inscripción, como se muestra en la Fig. 3 y es precisamente en los trámites de inscripción donde se detecta el mayor número de NC, en comparación con los trámites de renovación o modificación, tal como se aprecia en la Fig. 4.

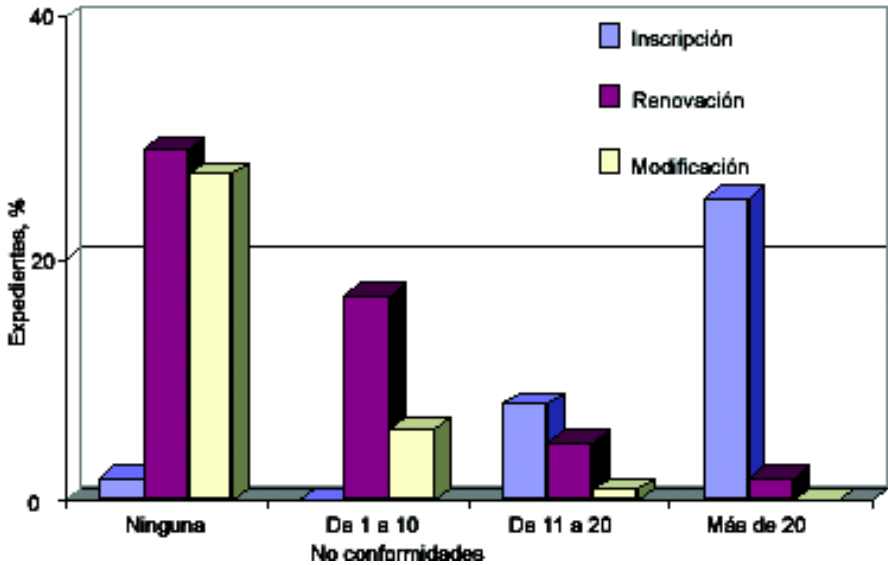


Fig. 3. Expedientes (%) por categoría de NC y trámite.

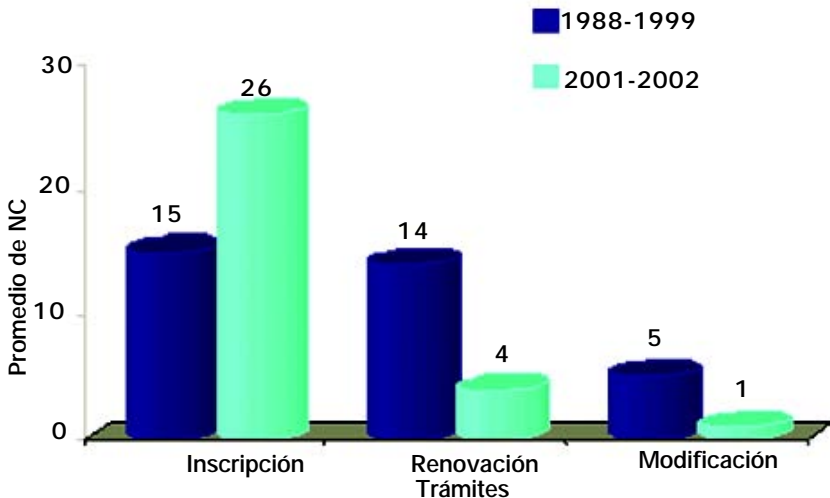


Fig. 4. Promedio de NC por trámite.

Por otra parte, en la Fig. 5 se puede apreciar que, del universo estudiado al momento de concluir el estudio, un 55% de los productos había sido aprobado en su primera presentación; un 41% en la segunda presentación o se encontraba pendiente de un CD por el solicitante, un 2% fue trámite rechazado y el otro 2% resultó cancelado. Es de destacar el incremento de los expedientes aprobados en su primera presentación con respecto al período anterior (Fig. 5), de 30% a 55%, así como la eliminación en su totalidad de la segunda y tercera presentación, lo que significa una disminución del tiempo total requerido para la aprobación del producto y por ende para su comercialización, lo cual constituye un evidente logro.

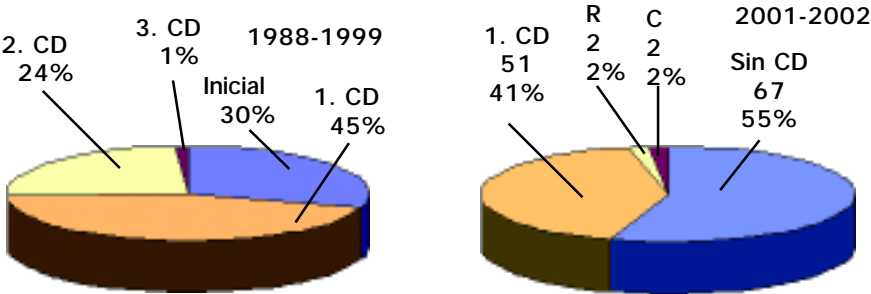


Fig. 5. Estado de los trámites en el momento del muestreo en los periodos 1998-1999 y 2001-2002.

	Tiempo establecido, en días, para:							
	Número de solicitudes	Evaluación recepción (10)	Evaluación integral (120)	Respuesta 1.CD (90)	Evaluación 1.CD (60)	Respuesta 2.CD (60)	Evaluación 2.CD (60)	Tiempo total
1998-1999	90		64	154	42	78	59	397
2001-2002	122	10	48	53	42	No procede	No procede	153

Tabla 1. Comparación de los tiempos de demora para los trámites de solicitud de una inscripción, renovación o modificación de un producto en el Registro de Diagnosticadores, en dos períodos diferentes.

Fecha	Sede	Personal perteneciente a las áreas de:				Total	
		Dirección	Calidad	Producción	Distribución y Comercial		
MAY 00	CENTIS	4	3	2	1	-	10
JUL 00	CIE	3	4	7	-	1	15
SEP 00	CENSA-DAVIH	2	6	4	-	1	13
ENE 01	CIGB	1	3	2	-	9	15
ENE 01	LABEX	3	6	5	1	8	23
TOTAL		13	22	20	2	19	76
%		17	29	26	3	25	100

Tabla 2. Composición del personal calificado en los cursos de registro del CECMED.

Analizando los tiempos de demora tanto por parte del CECMED para realizar la evaluación integral, y del CD y por parte del productor para dar respuesta a los CD obtuvimos los resultados presentados en la Tabla 1.

Como se muestra en la tabla anterior durante este período analizado hubo un satisfactorio cumplimiento de los intervalos establecidos en el Reglamento.² Un aspecto muy notable es el tiempo total del trámite que resultó ser de *153 días*, lo que representa un 45% de reducción del tiempo total establecido por el Reglamento que es un máximo de 280 días, sin tener en cuenta la opción de excepcionalidad de un segundo CD. Todo esto contribuye a la agilización de los trámites y a la más rápida introducción de los diagnosticadores en el mercado.

Este resultado se hace más evidente aún cuando los comparamos con los obtenidos en el período anterior, donde el tiempo total del trámite resultó ser de *397 días*, lo que significa que el trámite demoraba más de un año para su aprobación, en contraposición a los resultados actuales donde el trámite se aprueba en menos de 6 meses. Se evidencia además que en la reducción del tiempo total contribuyó fundamentalmente la disminución del tiempo de respuesta al 1.CD por parte del productor, de 154 a 53 días, lo que significa un 66% de reducción y la eliminación en su totalidad de la opción al 2.CD, lo que significa un decrecimiento de aproximadamente 137 días del tiempo total.

Por otra parte, la estrategia de implantación de los nuevos requisitos contempló la ejecución de 5 cursos oficialmente acreditados sobre el tema, impartidos a diferentes empresas, donde se capacitaron un total de 76 profesionales vinculados a la actividad de diagnosticadores (Tabla 2). Los mayores porcentajes de personal calificado corresponden a las áreas de calidad y producción. Los criterios expresados en las encuestas aplicadas en los cursos para valorar el nivel de satisfacción de los participantes han sido muy positivos. En ellos se reitera que con el curso se aclaran conceptos, se uniforman criterios sobre regulaciones, se actualizan los temas, se contribuye a un lenguaje común, se logra la interacción directa y un intercambio entre productores y reguladores, garantizándose de esta forma un mayor conocimiento con relación a la confección y evaluación del ER de un diagnosticador.

También se organizaron 4 seminarios de actualización sobre la regulación con las empresas que no tuvieron la posibilidad de recibir el curso por diversas razones. Esto permitió que estas entidades se identificaran con los aspectos novedosos del documento.

Por último, la introducción en la dinámica de evaluación de los ER de los intercambios directos y consultas con los productores, relacionados con productos específicos presentados al Registro antes de concluir la evaluación, ha sido otro elemento que ha contribuido a la reducción del tiempo total requerido para el Registro de los productos.

CONCLUSIONES

- Se estudió el comportamiento de las NC detectadas durante el proceso de evaluación de los Expedientes de Registro Sanitario, según la Regulación No. 8-2001 en un total de 122 ER presentados en el período 2001-2002.

- Al comparar los resultados obtenidos en este período con los del período comprendido entre enero de 1998 y abril de 1999 se encontró:

- La disminución de la frecuencia de NC por requisito entre un 47,7% y un 12,6%.
- El incremento de los trámites aprobados sin NC, de 3% a 48%.
- El incremento de los trámites aprobados en su primera presentación, de 30% a 55%.
- La reducción del tiempo total requerido para el registro de los productos, de 397 a 153 días.
- La eliminación del 2. CD.

- La estrategia de implantación de la regulación abarcó la ejecución de 5 cursos de capacitación, 4 seminarios de actualización y la introducción sistemática de los intercambios directos con los solicitantes, todo lo cual tuvo una positiva repercusión sobre la disminución de las NC detectadas en la evaluación de los Expedientes de Registro.

- El impacto de la implantación de la regulación se evidenció fundamentalmente en la disminución de las NC detectadas durante el proceso de evaluación de los Expedientes de Registro y en la reducción del tiempo total requerido para la aprobación de los trámites, lo cual influye considerablemente en la introducción más temprana de estos productos en el mercado nacional o en la posibilidad de su exportación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de octubre de 1998 sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*. Diario Oficial No. L 331 de 07/12, pp. 1-37, 1998.
2. Information supplied by the manufacturer with *in vitro* diagnostic reagents for professional use. Draft prEN 375, 1998.
3. Performance evaluation of *in vitro* diagnostic medical devices. Draft prEN 13612, 1999.
4. Regulación No. 8-97. Requisitos Generales para el Registro de los Diagnosticadores, CECMED, Cuba.
5. Regulación No. 8-2001 Requisitos Generales para el Registro Sanitario de los Diagnosticadores. CECMED, Cuba, 2001.
6. Regulación No. 20-2000. Buenas Prácticas para la Producción de los Diagnosticadores. CECMED, Cuba, 2000.
7. Resolución Ministerial No.114. Reglamento para el Registro Sanitario de Diagnosticadores en la República de Cuba. MINSAP, Cuba, 1995.
8. Resolución Ministerial No. 170. Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y los Diagnosticadores, MINSAP, Cuba, 2000.
9. Stability testing of *in vitro* medical devices. Draft prEN 13640, 1999.

GENERALIZACIÓN DE LAS BUENAS PRÁCTICAS PARA LA PRODUCCIÓN DE LOS DIAGNOSTICADORES

Lic. Manuel Morejón Campa Centro para el Control Estatal
y *Lic. Liena Núñez Núñez* de la Calidad de los Medicamentos
Lic. Albertina Y. Estrada Rodríguez Centro Nacional de Biopreparados
e *Ing. Isabel Rojas Gattorno*

RESUMEN

La Regulación No. 20-2000 del CECMED “Buenas Prácticas para la Producción de los Diagnosticadores” (BPPD), establece los requisitos específicos necesarios para garantizar la calidad de los diagnosticadores durante el proceso de diseño, producción y distribución de estos. Con vistas a generalizar la aplicación de las BPPD se realizaron un conjunto de acciones, cuyos resultados e impacto se evalúan en este trabajo. Se diseñó un curso de capacitación en BPPD y se realizaron 5 ediciones del mismo mediante las cuales se capacitó a 183 profesionales en dos años. Se elaboraron listas de chequeo específicas y se incorporaron los requisitos de BPPD a la Inspección Estatal, lo cual permitió medir objetiva y uniformemente las no conformidades (NC) detectadas en las empresas. Se encontró una drástica disminución en el promedio de NC detectadas durante las inspecciones integrales (26) con respecto a las encontradas en las inspecciones de seguimiento (5) mientras que los requisitos donde se acumularon más NC fueron los de Documentación (29,8%), Diseño y Desarrollo (8,4%) y Formación del Personal (7,6%). Las 10 empresas alcanzaron la Licencia Sanitaria de Fabricación en el período analizado. La generalización de las BPPD en la industria nacional fue el resultado de un proceso dinámico y creativo que abarcó actividades de carácter científico, docente y regulador, con un fuerte impacto social y económico, y que ha propiciado la incorporación de modo irreversible de la cultura de la calidad en este sector de la industria nacional.

INTRODUCCIÓN

En 1992 se puso en vigor la norma cubana NC 26-211 “Buenas Prácticas de Producción Farmacéutica”, como documento rector que estableció los primeros requisitos generales, en el ámbito nacional, para toda la industria a cargo de la producción de medicamentos, productos biológicos y diagnosticadores.⁶ En 1998, la

Instrucción No.5 estableció la Licencia de Producción,² otorgada por el CECMED, como requerimiento obligatorio para toda la industria farmacéutica nacional, a partir de la demostración del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Producción o Fabricación vigentes mediante el procedimiento de la Inspección Estatal.

No obstante, no existía un documento que estableciera los requisitos específicos necesarios para garantizar la calidad de los diagnosticadores durante el proceso productivo adecuado a las características y a la propia definición vigente de los diagnosticadores,⁸ donde se destaca su aplicación o forma de utilización *in vitro*, rasgo que los diferencia sustancialmente de los medicamentos. La Regulación No. 20-2000 del CECMED "Buenas Prácticas para la Producción de los Diagnosticadores"⁹ llenó ese espacio, estableciendo requisitos actualizados para el diseño, la producción y la distribución de los diagnosticadores, basados fundamentalmente en documentos técnicos vigentes de la Organización Mundial de la Salud (OMS),^{2,11} la Organización Internacional de Estandarización (ISO)⁷ la Unión Europea³ y Estados Unidos.^{1,4}

Por otra parte, el Programa Nacional para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y los Diagnosticadores planteó como objetivo en su inciso b) "Desarrollar un proceso de actualización permanente de las regulaciones relacionadas con los medicamentos y diagnosticadores....".¹⁰ Por ello la Regulación No. 20-2000 se enmarca dentro del cumplimiento de ese objetivo.

Adicionalmente es necesario resaltar que, de las etapas por las que transita una regulación (Fig. 1), su generalización es la más compleja, ya que requiere de una gran creatividad y dinamismo y de la ejecución de un conjunto de acciones sobre el ámbito de aplicación, así como de la posterior evaluación de la efectividad de las mismas.

El objetivo de este trabajo es evaluar el impacto de la generalización de las Buenas Prácticas para la Producción de los Diagnosticadores en la industria farmacéutica y biotecnológica nacional.



MATERIALES Y MÉTODOS

Las Buenas Prácticas para la Producción de los Diagnostica-
dores se pusieron en vigor el 8 de marzo del 2000 mediante la
Resolución No.6 del Director del CECMED. La implantación de
un documento de esta envergadura a nivel nacional trajo consi-
go un intenso proceso de divulgación —general primero y de
capacitación después— del personal que tendría la responsabi-
lidad de aplicar los conceptos y crear las condiciones para cum-
plir los requisitos contenidos en la Regulación. Para ello se dise-
ñó un curso para profesionales vinculados a la producción y
control de los diagnosticadores, dirigido a la adquisición de co-
nocimientos y habilidades relacionados con las Buenas Prácti-
cas, a través de la participación activa de los asistentes. Se
invitó a dos reconocidas expertas de la industria a integrar el
colectivo de profesores y se realizaron 5 ediciones del mencio-
nado curso entre marzo del 2000 y febrero del 2002, cada uno
de ellos patrocinado por una empresa diferente en su propia
sede. Se aplicaron encuestas para conocer el nivel de satisfac-
ción de los participantes en cada curso.

Para incorporar los requisitos establecidos en la Regulación
No. 20-2000 a la Inspección Estatal se elaboraron listas de che-
queo apropiadas y se aplicaron durante las 17 inspecciones efec-
tuadas —entre junio del 2000 y febrero del 2002— a las empre-
sas productoras de diagnosticadores.

RESULTADOS

Cursos de BPPD

La Tabla 1 muestra los resultados de la capacitación del per-
sonal de la industria en el período indicado. En la misma se
destaca que el 20% del personal que participó en el curso perte-
necía a la alta dirección de las empresas, entiéndase, directores
(3) y subdirectores o jefes de las áreas de calidad, producción,
comercialización y economía (34), lo cual demuestra la impor-
tancia otorgada al curso y la voluntad política de asimilar los
nuevos requisitos establecidos. También resalta el hecho de que

Fecha	Sede	Personal perteneciente a las áreas de:				Total
		Dirección	Calidad	Producción	Distribución y Comercial	Otras
FEB 00	BIOCEN	5	14	8	-	8
OCT 00	CENTIS	8	11	9	3	2
MAR 01	CENSA	10	15	11	2	2
SEP 01	EPBCIF	5	9	16	2	6
FEB 02	LABEX	9	-	12	2	-
TOTAL		37	56	56	9	25
%		20,2	30,6	30,6	4,9	13,7
						183
						100

Tabla 1. Composición del personal calificado en los cursos de BPPD del CECMED. Introducción en la práctica social de la Regulación No.20-2000.

los mayores porcentajes de participación están distribuidos entre el personal de las áreas de calidad y producción, lo cual era esperado.

Aunque las empresas que patrocinaron las diferentes ediciones del curso pudieron capacitar un mayor número de profesionales, en cada una de las ediciones hubo personal de todas las entidades, de modo que se garantizó la diversidad de puntos de vista, el intercambio de experiencias y el reconocimiento recíproco de las debilidades y fortalezas de unas y otras por su propio personal.

El curso fue acreditado oficialmente en la Escuela Nacional de Salud Pública y el carácter evaluativo del mismo —mediante talleres y un examen final—, permitió medir el grado de asimilación de los temas. La alta cifra total de profesionales calificados en un período relativamente corto, evidencia el esfuerzo y el interés tanto de la autoridad reguladora como de la industria, en esta actividad.

Los resultados de la encuesta aplicada al finalizar cada edición del curso pusieron de manifiesto el elevado nivel de satisfacción alcanzado por una parte por su diseño y contenido, los medios didácticos utilizados y la dinámica aplicada para impartirlo; por la otra, el hecho de que el equipo docente es-

tuvo compuesto por productores y reguladores, lo cual le otorgó un carácter singular que contribuyó a que los participantes tuvieran una visión de conjunto en cuanto a la Tabla 1.

Inspección estatal a los diagnosticadores

El hecho de que el equipo de inspectores estatales estuviera integrado a su vez por los profesores del curso de BPPD propició una oportunidad singular de verificar en la práctica la interpretación y nivel de aplicación de la Regulación. De esta forma, las inspecciones integrales realizadas en el período analizado tuvieron no solo carácter regulador y fiscalizador, sino verdaderos debates sobre cómo aplicar los conceptos aprendidos, lo cual le otorgó un rasgo distintivo que fue ampliamente reconocido en las reuniones de clausura de estas inspecciones.

La utilización de las listas de chequeo elaboradas por el CECMED de acuerdo a los apartados de la Regulación, posibilitó medir de manera objetiva y uniforme el estado del cumplimiento de los requisitos contenidos en este documento, en cada una de las empresas productoras de diagnosticadores del país.

La Tabla 2 muestra la distribución de las no conformidades (NC) detectadas en las 10 inspecciones integrales efectuadas, con respecto a los requisitos de la Regulación. En esta se evidencia el predominio de NC en el requisito Documentación (29,8%), lo cual era esperado, atendiendo a que se ha definido el formato y contenido específicos de documentos obligatorios que no estaban regulados anteriormente en esta industria. De igual forma el control de la documentación resultó un aspecto crítico dentro de este requisito.

REQUISITO	NC	%
Documentación	67	29,8
Diseño y desarrollo	19	8,4
Formación del personal	17	7,6
Materiales	15	6,7
Control de la producción y del proceso	15	6,7
Compras	11	4,9
Inspección y ensayo	11	4,9
Restantes 16 requisitos	155	31,0
Total	225	100

Tabla 2. Distribución de las NC detectadas por requisito de la Regulación No. 20-2000.

En segundo lugar aparecen las NC relacionadas con los aspectos que deben cumplirse desde la etapa de diseño y desarro-

llo de los diagnosticadores y que tienen luego una incidencia directa sobre los productos que entrarán al proceso productivo. En casi todas las empresas nacionales productoras de diagnosticadores se ejecutan procesos de investigación-desarrollo, introducción o transferencia de tecnologías a los que corresponde aplicar los requisitos de diseño y desarrollo, descritos en la Regulación, los cuales no se contemplaban en las Buenas Prácticas tradicionales.

En tercer lugar de las NC aparece la formación del personal, ya que la Regulación establece la obligatoriedad de capacitación del personal clave, en temas tales como BPPD, auditorías y sistemas de la calidad, mediante cursos impartidos o reconocidos por el CECMED. Este requisito ha compulsado en buena medida la participación masiva en los cursos de BPPD.

Los restantes requisitos aparecen con una frecuencia menor, aunque todos están representados en las NC detectadas.

De las 10 inspecciones integrales efectuadas, solo dos culminaron con el otorgamiento de la licencia de producción a las empresas correspondientes en la primera visita, en las cuales el promedio de NC detectadas fue de 8, según se aprecia en la Tabla 3. En las restantes empresas se rechazó la solicitud de licencia de producción y fue necesario dar un período de casi 6 meses para realizar una inspección de seguimiento y verificar nuevamente el estado de cumplimiento con respecto a las NC encontradas. La diferencia entre el promedio de NC detectadas en la inspección integral (26) y en la inspección de seguimiento (5) evidenció la superación de la mayoría de las deficiencias detectadas con respecto a los requisitos que establece la regulación y como consecuencia, el otorgamiento de la correspondiente licencia de producción.

	No conformidades promedio	
	Inspección integral	Inspección de seguimiento
Empresas que obtuvieron Licencia de Producción en la Inspección Integral (2)	8	No procede
Empresas que obtuvieron la Licencia de Producción en la Inspección de Seguimiento (8)	26	5

Tabla 3. Comportamiento de las NC durante las Inspecciones estatales efectuadas a las 10 empresas productoras de diagnosticadores.

Este resultado está directamente relacionado, por una parte, con la capacitación del personal de las empresas en los cursos antes mencionados y, por la otra, con la organización, de forma irreversible, de una cultura por la calidad, que parte de la voluntad política de la alta dirección de las empresas involucradas en la producción de los diagnosticadores.

Los resultados de este trabajo tienen un tremendo impacto social ya que están dirigidos fundamentalmente a garantizar la calidad, seguridad y efectividad de los diagnosticadores que se utilizan en el Sistema Nacional de Salud, pero también tienen un efecto económico indirecto, tanto por la potencialidad exportable de estos productos como por la reducción de costos que representa la reducción de las no conformidades en el proceso productivo.

CONCLUSIONES

- La Regulación No. 20-2000 es la primera de su tipo en el país y tiene carácter novedoso, tanto por ser específica para diagnosticadores como por combinar creativamente requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación y de la ISO 9001.

- Se diseñó un curso para capacitar al personal de la industria en las Buenas Prácticas para la Producción de los Diagnosticadores, basado en la Regulación No. 20-2000, el cual arrojó resultados altamente satisfactorios, como se evidenció en las encuestas aplicadas.

- Se realizaron 5 ediciones del curso de BPPD, incluida una en la provincia de Santiago de Cuba, lo cual permitió capacitar a 183 profesionales, 20% de los cuales pertenecía a la alta dirección de las empresas productoras, el 61% a las áreas de calidad y producción y el resto a otras áreas.

- La aplicación de la Regulación No. 20-2000 del proceso de Inspección Estatal a la industria de los diagnosticadores demostró su efectividad para medir, de manera objetiva, el nivel de cumplimiento de las Buenas Prácticas para la Producción de los Diagnosticadores.

- Todas las empresas productoras de diagnosticadores alcanzaron la Licencia Sanitaria de Fabricación en el período ana-

lizado, 3 en la Inspección Integral y 8 después de la Inspección de seguimiento.

- La generalización de las Buenas Prácticas para la Producción de los Diagnosticadores en la industria nacional es el resultado de un proceso dinámico y creativo que abarcó actividades de carácter científico, docente y regulador y que tiene un impacto económico y social.

RECOMENDACIONES

- Actualizar periódicamente las Buenas Prácticas para la Producción de los Diagnosticadores, de acuerdo con el desarrollo de la industria nacional y de los requerimientos internacionales vigentes.

- Continuar evaluando sistemáticamente el comportamiento de las no conformidades que se detectan en las empresas productoras de diagnosticadores durante las inspecciones estatales, con respecto a la Regulación No. 20-2000.

BIBLIOGRAFÍA

1. Code of Federal Regulations 21. *Food and Drug Administration*. Dept. of Health and Human Services. Part 820 - Quality System Regulation, 143-156, 1998.
2. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 32. *Informe. Serie de Informes Técnicos 823*. Organización Mundial de la Salud, 1987.
3. Directiva 98/79/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de octubre de 1998 sobre productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*. *Diario Oficial* No. L 331 de 07/12, pp. 1-37, 1998.
4. *Guideline for the Manufacture of In Vitro Diagnostic Products*. Center for Devices and Radiological Health, Food and Drug Administration, 1994.
5. *Instrucción No.5/98* del Viceministro de Docencia e Investigación del MINSAP, sobre la Licencia de Producción, 1998.

6. Norma Cubana NC 26-211 Buenas Prácticas de Producción Farmacéutica, 1992.
7. Norma Cubana NC COPANT-ISO 9001:1995. Sistemas de la Calidad. Modelo para el aseguramiento de la calidad en el diseño, el desarrollo, la producción, la instalación y el servicio postventa.
8. Regulación No. 8-97. Requisitos Generales para el Registro de los Diagnosticadores. CECMED, Cuba, 1997.
9. Regulación No. 20. Buenas Prácticas para la Producción de los Diagnosticadores. CECMED, Cuba, 2000.
10. Resolución Ministerial No.170. Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y los Diagnosticadores, MINSAP, Cuba, 2000.
11. WHO Expert Committee on Biological Standardization. 42. Report. WHO Technical Report Series 822. World Health Organization, 1992.

MANUAL DE CALIDAD DE LOS LABORATORIOS DEL CECMED: UN PASO DE AVANCE

*MSc. Mario Landys Chovel Cuervo,
Lic. María de los Ángeles Ramos
y MSc. Maidelín Blanco Rodríguez*

Centro para el Control Estatal
de la Calidad de los Medicamentos

RESUMEN

Dentro de las 6 funciones básicas, reconocidas por la Organización Mundial de la Salud, que debe desarrollar una Autoridad o Laboratorio Nacional de Control se encuentra la de realizar ensayos de control de calidad a medicamentos de uso humano, ya sean de producción nacional o de importación. Para ello el CECMED, como ARM competente y que aspira a convertirse en institución de excelencia, cuenta con 3 laboratorios de control cuya función esencial es garantizar los estándares de calidad de los medicamentos que se comercialicen en el país. Para ello dichos laboratorios deben brindar resultados que sean confiables y que tengan la calidad requerida. Tomando como base lo anterior, nuestros laboratorios se dieron a la tarea de desarrollar un sistema de calidad acorde con las exigencias internacionales actuales. El diseño e implementación de un sistema de calidad genera la elaboración de un grupo de documentos, entre los que se destaca el Manual de Calidad. El presente trabajo tuvo como propósito la concepción y diseño de una nueva versión del Manual de Calidad de los Laboratorios del CECMED, que considerara las nuevas tendencias en materia de Sistema de Gestión de Calidad y Buenas Prácticas de Laboratorio y que fortaleciera el accionar regulador de los laboratorios a fin de crear bases sólidas para su futura acreditación.

INTRODUCCIÓN

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) cubana, es decir, el centro responsable de que todos los medicamentos fabricados en nuestro país o importados cumplan con los estándares de calidad, seguridad y eficacia. Como ARM competente nuestra institución desarrolla las 6 funciones

básicas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) tales como el registro de medicamentos, el otorgamiento de licencias, las inspecciones estatales, la evaluación de ensayos clínicos, la liberación de lotes, la vigilancia postcomercialización y la realización de ensayos para el control de calidad de medicamentos.¹ Esta última función es realizada por los laboratorios de control de la calidad del CECMED estructurados de la siguiente forma: Laboratorio de Control de la Calidad I (Biológico), II (Microbiológico) y III (Físico-Químico).

Para ejecutar la misión de los laboratorios, consistente en la realización de verificaciones necesarias en relación con el comportamiento de los índices de calidad establecidos para los medicamentos, amén de la evaluación de técnicas analíticas y el control de materiales de referencia, es necesario armonizar criterios en función de que la actividad que desarrollen los tres laboratorios sea homogénea, independientemente de las diferencias que existen entre ellos. Una de las vías más eficaces para acometer dicha armonización es la introducción de los elementos de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y del Sistema de Calidad, aplicando de forma uniforme lo descrito en la documentación del sistema, en particular en el Manual de Calidad.

El Manual de Calidad es el documento que contiene la política de calidad, el sistema y el control de calidad de una organización, y en él se encuentran descritos e identificados todos los procedimientos y elementos de la misma.² Las normas no especifican una forma definida de estructura y formato para la elaboración de un Manual de la Calidad; cada organización define internamente su estructura y formato aunque de forma general debe transmitir la política de calidad y los procedimientos de forma clara, correcta y sin ambigüedades. De hecho, es este el documento más importante del sistema de calidad de un laboratorio y el mejor aval para su reconocimiento. Los aspectos generales que debe contener un Manual de Calidad de un Laboratorio de ensayo aparecen descritos en una Norma ISO.³ En el período 1994-1997 se elaboró un Proyecto de Manual de Calidad válido para el funcionamiento de los laboratorios de control microbiológico y físico-químico, sin embargo, en el año 1999 se comienza a trabajar en una nueva versión del manual que respondiera a las nuevas condiciones, entre las que podemos citar:

- La necesidad de actualización de los elementos del manual con respecto a lo más novedoso establecido en las recientes normas de BPL y del Sistema de Calidad para laboratorios de ensayo, como es el caso de la NC ISO-IEC 17025.
- La creación y puesta en marcha, a partir de enero de 1999, de un tercer laboratorio, el de Control Biológico.
- La experiencia acumulada por los laboratorios, tanto desde el punto de vista analítico como en la aplicación de los elementos del sistema, los cuales se hallaban escasamente implantados en los años anteriores.
- El cercano proceso de aceptabilidad de la vacuna Antihepatitis B cubana (desarrollado en octubre del 2000) que llevó a cabo la Organización Mundial de la Salud (OMS), entre cuyos objetivos se encontraba verificar el cumplimiento de las 6 funciones básicas por parte de la ARM.
- La necesidad de preparar a los laboratorios del CECMED, de forma coherente y uniforme, para el proceso de acreditación.
- La creación en el año 2000 del Comité Técnico de Interlaboratorios, marco idóneo para acometer la armonización de los procedimientos técnicos y del Sistema de Calidad.

METODOLOGÍA

La revisión de la primera versión del Manual de Calidad fue acometida por un grupo integrado por los jefes de los laboratorios I y II y el responsable de Aseguramiento de la Calidad del LCC III, quienes identificaron cuáles eran sus debilidades y qué elementos requerían actualización en relación con la NC ISO-IEC 17025, la NC 26-212 y algunas guías para la elaboración de manuales de calidad de laboratorios nacionales de control de otros países. La marcha de este diagnóstico fue chequeado sistemáticamente en las reuniones mensuales del Comité Técnico Interlaboratorios correspondientes al período de trabajo. Una vez concluido el diagnóstico se procedió a la elaboración de la nueva versión del Manual de Calidad sobre el formato del anterior, pero haciendo las variaciones pertinentes en forma y conte-

nido de acuerdo a las referencias seleccionadas para la elaboración del mismo.^{4,7}

De forma paralela se armonizó un grupo de procedimientos técnicos y de sistema de calidad entre los 3 laboratorios que facilitó la elaboración de la nueva versión.

El diseño del actual documento consta de 25 acápite, desglosados de la siguiente manera: Objetivo y alcance del Manual de Calidad, Responsabilidades, Definiciones, Misión de los laboratorios, Objetivos generales, Política y objetivos de calidad, Compromiso de la dirección, Estructura organizativa, Campo de actividad de los Laboratorios, Personal, Instalaciones y condiciones ambientales, Equipos, Control de documentos, Métodos de ensayo, Materiales de referencia, Control de muestras, Informe de Ensayo, Reactivos, Compra de servicios y suministros, Quejas, Control de trabajos no conformes, Acciones correctivas, Auditorías, Seguridad integral y Aseguramiento de la calidad de los ensayos.

Tras la conclusión de la nueva versión del manual se realizó una comparación cualitativa y cuantitativa entre ambas versiones tomando en cuenta cada uno de los requisitos del sistema de calidad en laboratorios.

Por último, se elaboró un plan de puesta en vigor del Manual de Calidad para darle seguimiento a los elementos poco aplicados hasta ese momento, el cual fue chequeado durante año y medio. Este chequeo dio lugar a una nueva revisión para la actualización y posterior aprobación del Manual de los Laboratorios del CECMED.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Indudablemente la nueva versión del manual constituyó un paso de avance para los laboratorios al incorporar y/o actualizar algunos de los más novedosos elementos de las normas del sistema de calidad en laboratorios. La Tabla 1 "Comparación entre ambas versiones del Manual" ilustra los cambios introducidos de una versión a la otra, tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo (ver Anexo 1).

Es evidente que la nueva versión del Manual de Calidad im-

plicó la actualización de los 25 apartados que constituyen este documento, pero más que eso, resulta notable que en 7 de ellos (Definiciones, Estructura Organizativa, Equipos, Métodos de Ensayo, Materiales de Referencia, Control de Muestras y Compra De Servicios Y Suministros), o sea, un 28% del total de apartados, se introdujeron importantes cambios relacionados con las concepciones más novedosas del Sistema de Calidad en Laboratorios, como es el caso del tratamiento de resultados fuera de especificación, la calibración y monitoreo de materiales de referencia, la calificación del equipamiento, las responsabilidades individuales del personal del laboratorio con respecto a las actividades del Sistema, entre otros. De igual forma se incluyeron 4 apartados (el 16%) no contemplados en la versión anterior y se armonizaron en contenido otros 8 (para un 32%) con respecto a la NC ISO-IEC 17025 u otras normas actuales del Sistema de Calidad o BPL.

En algunos de los apartados que no sufrieron variaciones significativas se amplió su contenido no solo en función de reflejar de forma clara y objetiva algunos elementos en el Manual de Calidad, sino también para insertar los aspectos relacionados con el Laboratorio de Control de Calidad. No obstante, en lugar de aumentar el número de páginas del manual, la actual versión cuenta con 19 páginas en lugar de las 60 del Manual anterior, para un 68,4% de reducción. Además se eliminaron los anexos de este último pues esta información aparece ahora contenida en procedimientos y otros documentos del sistema de calidad de los laboratorios. De este forma nuestro manual de calidad se aproxima a los elaborados por laboratorios de países desarrollados, partidarios de la sencillez y objetividad de este tipo de documentos.

Una de las causas de que se haya logrado esto último lo constituye, sin duda, el proceso de armonización entre laboratorios que ha tenido lugar como parte de la labor del Comité Técnico Interlaboratorios. La Tabla 2 "Resultados del proceso de armonización entre los 3 laboratorios" así lo demuestra.

En resumen, se han armonizado 10 elementos, de ellos 7 de forma completa (70%) y 3 de forma parcial. Esto nos permitió asumir la elaboración del Manual de Calidad con mayor objetividad y criterios, para de esa forma centrarnos más en los puntos

de coincidencia que en las particularidades de cada uno de los laboratorios del centro.

Elemento o documento armonizado	Aplicable a todos los Laboratorios	Comentarios
Tratamiento de resultados fuera de especificaciones	Sí	Cada laboratorio tiene su propio PNO, aunque basados en el mismo principio.
Autoinspecciones	Sí	Es un solo PNO para los 3 laboratorios
Control de proceso	Sí	Cada laboratorio tiene su propio PNO, aunque basados en el mismo principio.
Evaluación de la competencia analítica de los analistas	Sí	Cada laboratorio tiene su propio PNO, aunque basados en el mismo principio.
Informe de Ensayo	Sí	Es un solo PNO para los 3 laboratorios.
Validación de ensayos	No	Por sus características el LCC II no requiere de este tipo de procedimientos, y aunque los laboratorios I y III poseen determinadas particularidades, a la hora de asumir la validación de sus ensayos, ambos poseen procedimientos basados en principios similares.
Quejas	Sí	Cada laboratorio tiene su propio PNO, aunque basados en el mismo principio.
Control de muestras	Sí	Cada laboratorio tiene su propio PNO, aunque basados en el mismo principio.
Certificación de materiales de referencia	No	Está armonizado para los laboratorios I y III, pero no para el II.
Desviaciones	No	Solo los LCC I y II utilizan un procedimiento para el tratamiento de desviaciones, aunque el LCC III lo considera en otros procedimientos.

Tabla 2. Resultados del proceso de armonización entre los 3 laboratorios.

Otra idea que contribuyó a la buena calidad de la nueva versión del manual fue la decisión de no aprobarlo inmediatamente después de su elaboración y revisión, sino en su lugar concebir un Plan de puesta en vigor del manual, dirigido a los

elementos poco introducidos, y verificarlo durante un tiempo para su aprobación definitiva. En las tablas 3 "Plan de puesta en vigor del manual de calidad de los laboratorios" y 4 "Chequeo del cumplimiento del Plan de puesta en vigor" se puede apreciar cuáles eran los elementos no incorporados y qué seguimiento se le dio antes de la aprobación del manual (ver anexos 2 y 3).

Como puede apreciarse en la Tabla 3 se relacionaron aquellos elementos del Sistema que en el momento de la elaboración del manual estaban poco o no implementados, y en la 4 se reflejó el seguimiento que se le dio a cada uno de estos aspectos, antes de la aprobación del manual. Si analizamos detenidamente la última tabla podremos concluir que la decisión de elaborar el Plan de puesta en vigor fue muy acertada, pues nos evitó tener que aprobar un documento de sistema, que por primera vez se elaboraba para los 3 laboratorios y con nuevas concepciones, sin llevarlo a la práctica, lo cual hubiese implicado la actualización continua del mismo. De los 19 elementos del Plan, 5 se solucionaron al término de la primera revisión, 5 al concluir la segunda, 2 al finalizar la tercera y 7 quedaron pendientes (particularmente las que no dependían de la gestión de los laboratorios), lo que obligó a estos a asumir determinadas medidas para paliar el efecto de los problemas no solucionados. Al cabo de la tercera revisión consideramos que existían condiciones objetivas para la aprobación de la nueva versión del manual de calidad de los laboratorios del CECMED. De esta forma nuestros laboratorios cuentan con un documento aprobado que rige de forma armonizada las actividades técnicas y del sistema de calidad de cada uno de ellos, que está actualizado con respecto a los elementos más novedosos de las normas de BPL y sistema de calidad en laboratorios, y que nos prepara el futuro y necesario proceso de acreditación.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. *Regulation of vaccines: building on existing drug regulatory authorities*. Department of Vaccines and Other Biologicals. Geneva, 1999.
2. ISO Guide 49 (E). *Guía para el desarrollo de un Manual de Calidad para un Laboratorio de Ensayo*, 1996.

3. ISO/DIS 10013. *Directrices para el desarrollo de Manuales de Calidad*, 1993.
4. NC ISO-IEC 17025: 2000. *Requisitos generales para la competencia de los Laboratorios de Ensayo y Calibración*.
5. NC 26-212. *Buenas Prácticas de Laboratorio*.
6. *Guía para un Manual de Sistema de Calidad en un Laboratorio de prueba*. Sistema Regional de Vacunas, 1997.
7. National Institute for Biological Standards and Control. (NIBSC). *Guide for Laboratory Quality Manual*.

ANEXO 1

Tabla 1. Comparación entre ambas versiones del manual.

Elemento del manual o requisito de sistema	Versión anterior del manual	Versión actual del manual	Comentarios
Objetivo y Alcance	Más ambiguo y referido solamente a BPL	Más preciso y referido al Sistema de Calidad en Laboratorios	La versión actual incorporó al LCC I
Responsabilidades	Aparecían desglosadas en cada capítulo del manual	Se resumieron y describieron en un solo acápite	Las responsabilidades técnicas y de actividades del Sistema se describen en los procedimientos específicos, por tanto no es necesario mencionarlas todas en el manual
Definiciones	Se consideraron 9 definiciones	Se incorporaron otras 4 definiciones para un total de 13	Se realizó una actualización de las definiciones en la versión actual, siguiendo la NC ISO-IEC 17025 y la ISO 2000 fundamentalmente
Misión de los laboratorios	No contemplada	Contemplada	Fue enunciada partiendo de la Política Nacional Farmacéutica
Objetivos generales de los laboratorios	Contemplado	Contemplado	Fueron actualizados en la nueva versión

Elemento del manual o requisito de sistema	Versión anterior del manual	Versión actual del manual	Comentarios
Compromiso de la Dirección	Se refería al asumido por la Dirección con respecto a la calidad en la institución	Se refiere al asumido con respecto a la calidad en los laboratorios	-
Estructura organizativa	Contemplaba el organigrama de todo el centro	Contempla solamente el organigrama de los laboratorios, incluyendo al LCC I	Además la versión actual incorpora un organigrama de responsabilidades para cada una de las actividades del Sistema
Campo de actividad	Contemplado	Contemplado	Se actualizó en la nueva versión
Personal	Contemplado	Contemplado	En la nueva versión se eliminaron elementos que pasaron a otros documentos como las descripciones de los puestos de trabajo. Además se indica que el adiestramiento es responsabilidad del Departamento de Recursos Humanos, aunque la participación de los laboratorios es activa
Instalaciones y condiciones ambientales	Contemplado	Contemplado	En la nueva versión se describen mejor áreas y condiciones ambientales y se incorpora al LCC I. Además, se introduce un sub-acápito sobre acceso restringido a las áreas
Equipos	Contemplado	Contemplado	En la nueva versión se introducen conceptos como la calificación/validación del equipamiento y la utilización de instructivas en lugar de procedimientos para equipos. También se

Elemento del manual o requisito de sistema	Versión anterior del manual	Versión actual del manual	Comentarios
			hace referencia al PNO de Aseguramiento Metrológico del CECMED que antes no existía. Por otra parte, se eliminó la descripción de los equipos para evitar la constante actualización del Manual por la adquisición de equipos
Control de documentos	Contemplado en el acápite "Documentación relativa a la calidad", de forma excesivamente detallada pues se reiteraba lo expuesto en el PNO que rige el Sistema de Documentación del Centro	Referido exclusivamente a lo realizado en los laboratorios	Se actualizó tomando como base la ISO 17025
Métodos de ensayo	Brindaba muy poca información	Realiza una breve descripción de los métodos utilizados y de los criterios para su selección, así como la metodología para validarlos	Este acápite fue actualizado en la nueva versión contra la ISO 17025 y otras normas. Se incorporaron elementos relativos al control de los datos de ensayo, el tratamiento de resultados fuera de especificaciones y la política de reensayo y el control del proceso de ensayo
Materiales de referencia	Brindaba muy poca información	Hace una breve pero detallada descripción de la política de los laboratorios para la adquisición, conservación y	La nueva versión tomó como base la ISO 17025 y otras normas, incorporando elementos como la calibración de materiales de referencia y su monitoreo utilizando gráficos de control

Elemento del manual o requisito de sistema	Versión anterior del manual	Versión actual del manual	Comentarios
		monitoreo de los materiales de referencia	
Control de muestras	Contemplado	Contemplado	En la nueva versión se incorporó el tratamiento de las muestras de retención
Informe de Ensayo	Contemplado	Contemplado	Se actualizó en la nueva versión
Reactivos y Soluciones	No contemplado	Contemplado	-
Compra de servicios y suministros	Contemplado en el acápite "Suministros externos"	Contemplado	Se actualizó en la nueva versión con respecto a la ISO 17025. Se incorporó una descripción de los servicios que reciben los laboratorios
Quejas	Solo contemplaba las quejas provenientes de los clientes	Incorpora las relativas a inconformidades con los servicios que se le brindan a los laboratorios	-
Control de trabajos no conformes	Contemplado	Contemplado	Se actualizó en la nueva versión
Acciones correctivas	Contemplado	Contemplado	Se actualizó en la nueva versión
Auditorías	Contemplado	Contemplado	Se actualizó en la nueva versión, siguiendo lo establecido en la ISO 17025
Seguridad integral	No contemplado	Contemplado	-
Aseguramiento de la calidad de los ensayos	No contemplado	Contemplado	Se estableció en forma de Programa según la ISO 17025, incorporando elementos como la evaluación de la competencia analítica, las autoinspecciones y la participación en estudios colaborativos

ANEXO 2

Tabla 3. Plan de puesta en vigor del Manual de Calidad de los Laboratorios.

No.	Señalamiento	Medidas	Fecha de implementación
1	Acceso al laboratorio	Poner una señalización donde se identifique el personal autorizado para acceder al laboratorio	Marzo 2001
2	Acceso a la documentación	Limitar el acceso de la documentación, adquiriendo los archivos con llave necesarios	Abril-Diciembre 2001
3	Control de la documentación en soporte magnético	Creación de programa computarizado en el LCB, centralizando toda la documentación del laboratorio. (El programa tendrá contraseña restringiendo el acceso al programa). Implementar dicho programa en los demás laboratorios si procede. Adquisición de medios de protección para las computadoras de los laboratorios (en especial, el II)	Abril-Mayo 2001 Junio-Diciembre 2001 Durante el año 2001
4	Certificación de materiales de referencia nacionales	Poner en vigor la regulación: <ul style="list-style-type: none"> Seminario para productores de MR Elaboración de procedimientos para certificación. Adquisición de reactivos para realizar todos los ensayos de control de calidad a Cepas de trabajo	Primera quincena de Septiembre 2001 Julio-Diciembre 2001 Durante el año 2001
5	Controles internos a los servicios que brinda el IPK	Implementar lo que se establece para los controles de servicio en los procedimientos específicos	Abril-Julio 2001
6	Inspección a los suministros	Implementar inspección de entrada en el PNO de compras del centro	Por definir

No.	Señalamiento	Medidas	Fecha de implementación
7	Adiestramiento	Actualizar el formato de los CV según PNO de capacitación del centro	Septiembre 2001
8	Equipamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Implementar boleta de notificación de fallas en PNO de Metrología • Implementar validación (calificación) del equipamiento • Adquisición del equipamiento necesario para los laboratorios 	Durante el año 2001
9	Objetivos de calidad	Elaborar los objetivos de calidad de cada laboratorio en un formato común	Junio 2001
10	Calificación de áreas de trabajo	Calificar áreas (Bioterio del LCB y Área limpia de Microbiología) para montar ensayos pendientes	Julio 2001
11	Validación	Investigar cómo se implementa la validación de productos farmacéuticos no biológicos en laboratorios internacionales	Durante el año 2001
12	Recepción de muestras	Armonizar Boleta de rechazo con Secretaría	Junio 2001
13	Informe de Ensayo	<ul style="list-style-type: none"> • Realizar modificaciones a procedimiento común para solucionar NC derivadas de las Auditorías • Asumir PNO de Informe de Ensayo propio (respetando PNO de Informe de laboratorios II y III) que contemple la salida del Informe 	Fecha de actualización Septiembre 2001
14	Reactivos	Incluir en el PNO de Compras del centro la entrega de Certificados de Calidad de los reactivos	Por definir

No.	Señalamiento	Medidas	Fecha de implementación
15	Capacitación en Seguridad integral	Circulación de los Manuales y Programas de Bioseguridad para actualizar a todo el personal de los laboratorios. Se comenzarán a impartir conferencias sobre la Bioseguridad en el laboratorio, y se realizarán evaluaciones para comprobar conocimientos adquiridos y calidad de la capacitación	Marzo-Mayo 2001 Abril-Mayo 2001
16	Gráficos de Control	Elaboración de los gráficos para los materiales empleados en los ensayos de HB en el LCB. Análisis de los resultados obtenidos y elaboración del PNO	Marzo-Abril 2001 Mayo-Julio 2001
17	Autoinspecciones	Elaborar el Plan de Autoinspecciones de cada laboratorio e implementarlas	Mayo-Diciembre 2001
18	Quejas	Valorar la modificación del PNO del laboratorio de control II para que sea afín a los 3 laboratorios	Junio 2001
19	Muestras de retención	Definir su tratamiento en procedimientos de muestras de los laboratorios, para implementación de la evaluación de los analistas	Durante el año 2001

ANEXO 3

Tabla 4. Chequeo del cumplimiento del Plan de puesta en vigor.

No.	Responsabilidad	1ra revisión (Agosto 2001)	2da revisión (Octubre 2001)	3ra revisión (Diciembre 2001)
1	LCC I	Cumplido	-	-
2	Administración	Se aprobó la compra de 2 archivos para el control de la documentación	Se mantiene lo identificado en la 1ra revisión	Se mantiene lo identificado en la 1ra revisión, aunque se han tomado medidas para restringir el acceso a la documentación
3	LCC I	Se creó una Base de Datos (BD), pero no se le ha podido incorporar contraseña para restringir el acceso. Además es necesario incorporar este tipo de control en el PNO del Sistema de Documentación	Se introdujeron contraseñas en la BD y se actualizó este tipo de control en el PNO de Documentación. Se comenzó a implementar en algunas actividades	Se implementó completamente en el LCC I y en Metrología
4	LCC III	No se ha cumplido	No se ha cumplido	Se efectuó el Seminario y se comenzó a trabajar en los procedimientos de certificación
5	LCC I	Se aprobó el PNO para el establecimiento de los controles a los servicios	Se implementó satisfactoriamente en el Laboratorio	-
6	Administración	No se ha cumplido	No se ha cumplido	Aunque no existe PNO de compras aprobado, cada laboratorio tiene implementada inspección de entrada
7	LCC I	Parcialmente cumplido	Cumplido	-

No.	Responsabilidad	1ra revisión (Agosto 2001)	2da revisión (Octubre 2001)	3ra revisión (Diciembre 2001)
8	LCC I	El PNO de Aseguramiento Metrológico requiere actualización y faltan por calificar algunos equipos y adquirir otros	Se modificó el PNO de Aseguramiento Metrológico	En estos momentos se gestiona la calificación de los equipos pendientes
9	LCC I	Cada laboratorio elaboró sus objetivos de calidad sobre un mismo formato	-	-
10	LCC I y LCC II	Se calificó el Bioterio, aunque debían tomarse algunas medidas antes de su puesta en marcha. También se trabajó en el Área limpia del LCC II, pero quedan pendientes algunos elementos	Se puso en marcha el Bioterio y se comenzaron a montar los ensayos in vivo.	Se comenzaron algunas de las actividades técnicas del LCC II, tras la remodelación
11	LCC III	Se estableció contacto con algunos Laboratorios Nacionales de Control de otros países, pero en casi todos existe el mismo problema	Se decidió validar los ensayos más representativos, y reducir en la medida de lo posible los ensayos a productos no biológicos para trámites de registro	-
12	LCC I, II y III	No cumplido aún	Cumplido	-
13	LCC I y III	Cumplido	-	-
14	Administración	No se ha cumplido	No se ha cumplido	Los laboratorios han tomado medidas para recibir los Certificados de los reactivos que adquieren

No.	Responsabilidad	1ra revisión (Agosto 2001)	2da revisión (Octubre 2001)	3ra revisión (Diciembre 2001)
15	LCC I	Cumplido	-	-
16	LCC I	Se recopiló información sobre los gráficos de control	Se elaboraron los primeros gráficos de control para materiales de referencia biológicos utilizados en ensayos	Se comenzó a elaborar el procedimiento para gráficos de control
17	LCC I	Se elaboró el Plan de autoinspecciones (por laboratorio) y se implementaron en cada uno de ellos	-	-
18	LCC II	Se analizó el PNO del LCC II y se decidió, sobre la base del mismo, que cada laboratorio elaborara el suyo	Se elaboraron los PNO para las quejas	-
19	LCC I, II y III	No se ha cumplido	Se incorporó en las modificaciones de los PNO de muestras de cada laboratorio	-

Resultados del trabajo experimental

COMPORTAMIENTO DEL CARBONATO DE LITIO EN PRESENCIA DE DIFERENTES EXCIPIENTES POR TERMOGRAVIMETRÍA (TG) Y DIFRACCIÓN DE RAYOS X

Lic. Alejandro Rodríguez Mier

Centro para el Control Estatal
de la Calidad de los Medicamentos
Centro de Investigación y Desarrollo
de Medicamentos

*MSc. Eduardo R. Besada Maribona
y MSc. Jorge E. Rodríguez Chanfrau*

RESUMEN

Se estudió el comportamiento del carbonato de litio en mezclas binarias con excipientes tales como: Lactosa, Estearato de magnesio, talco, sodio almidón glicolato, celulosa microcristalina, almidón de maíz y gelatina; almacenadas en condiciones de vida de estante y humedades relativas (HR) de 84 y 92% durante 15 días. El estudio se realizó empleando la termogravimetría y la difracción de rayos X. Se demostró que la humedad afecta sensiblemente la estabilidad de las mezclas, comprobándose por ambos métodos que los excipientes talco y sodio almidón glicolato provocan degradación del principio activo.

INTRODUCCIÓN

Las sales de litio se han utilizado con resultados muy diversos para tratar diferentes enfermedades tales como: la psicosis esquizoafectiva, brotes de agresividad, fobias y en comportamientos extravagantes, como cleptomanías y tensión premenstrual. Específicamente el carbonato de litio es un medicamento ampliamente usado en la profilaxis y tratamiento de los desórdenes bipolares (maníaco-depresión) y en la manía; también puede emplearse en casos de desórdenes unipolares (depresión recurrente). El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es el encargado de velar porque los medicamentos producidos e importados en nuestro país cumplan con las especificaciones de calidad reportadas en las

farmacopeas actuales, garantizando así que los pacientes recibieran un medicamento con calidad, seguridad y eficacia; por otra parte, debe garantizarse que el producto farmacéutico mantenga su estabilidad, lo cual asegurará al paciente el efecto farmacológico deseado. La formulación de tabletas de carbonato de litio empleada en nuestro país venía presentando problemas de disolución, efecto que influía negativamente en los pacientes, ya que se requería de un aumento en la dosis para lograr el efecto farmacológico, cuestión que atentaba contra la seguridad del paciente. Es por ello que nos propusimos estudiar el comportamiento del carbonato de litio en mezclas binarias con diferentes excipientes en condiciones de vida de estante y humedades relativas de 84 y 92%.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se empleó como principio activo carbonato de litio y los excipientes talco, gelatina, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, sodio almidón glicolato, lactosa y almidón de maíz, todos de calidad farmacéutica.

La caracterización espectroscópica se realizó en un equipo Bruker utilizando como sustancia de relleno bromuro de potasio; todos los análisis termogravimétricos se realizaron en un equipo Mettler TG 50, en un rango de temperatura de 25 a 880°C a una velocidad de calentamiento de 10°C/min. Para el análisis cualitativo y semicuantitativo por difracción de rayos X se empleó un equipo Philips PW 1710 con los parámetros de operaciones siguientes: radiación $k \alpha$ cu, filtro de Ni, corriente anódica 30 mA, voltaje 40 kv, velocidad del goniómetro 2°/min, sensibilidad 2000 imp/seg y constante de tiempo 1seg; utilizándose la Ley de Bragg y la ecuación deducida y aplicada por Alexander, Klug y Rummer, respectivamente.^{4, 5}

Se realizaron los registros termogravimétricos de las mezclas binarias en proporciones p.a – exc 1:1, en condiciones de vida de estante y a 84 y 92% de humedad relativa durante 15 días. Como criterio de selección se planteó que en aquellas mezclas donde se obtuvieran valores de pérdida de masa (CO₂) menores que el 90% respecto a la que presentara el carbonato de litio

estándar (100%), presentaban anomalías. Aquellos que presentaron anomalías fueron mezclados en proporciones 2:1; 1:2, exponiéndose a iguales condiciones; posteriormente se realizó el análisis termogravimétrico, y se analizó por difracción de rayos X la proporción 2:1, por ser esta la más cercana a las empleadas en la formulación de tabletas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización del carbonato de litio

El espectro de absorción infrarrojo del carbonato de litio coincidió con el espectro registrado en la base de datos del equipo, lo cual nos ofreció criterios para su identificación; el análisis termogravimétrico realizado demostró que presenta una transición característica en un rango de temperatura entre 650-880°C con la consecuente pérdida de masa. Este fenómeno está determinado por la descomposición térmica que sufren los carbonatos perdiendo dióxido de carbono (CO₂) según la reacción $\text{Li}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{Li}_2\text{O} + \text{CO}_2$ y que ocurre en el rango de temperatura antes señalado.⁶

Se observó en el difractograma que los máximos de difracción característicos del p.a aparecen a distancias interplanares de: 4.17; 3.80; 3.04; 2.92; 2.81; 2.65; 2.49 y 1.87 anstrom (Å), coincidiendo con los reportados por otros autores.⁷ El comportamiento del carbonato de litio en humedades relativas de 84 y 92% durante 30 días, demostró que no existían variaciones significativas en su transición de termodescomposición.

Caracterización termogravimétrica de los excipientes

Con la caracterización termogravimétrica de los excipientes se pudo determinar las principales transiciones de los mismos y se comprobó que estas no interferían con la transición del carbonato de litio, ya que en todos los casos estaban a temperaturas inferiores a los 650-880°C como se puede observar en la Tabla 1.

Excipientes	Transición característica (°C)	Pérdida de masa (%)
Lactosa	200-400	69.7
Celulosa microcristalina	250-350	70.6
Estearato de magnesio	320-470	75.8
Talco	520-650	6.5
Sodio almidón glicolato	(1) 225-330	42.1
	(2) 550-610	17.5
Gelatina	(1) 250-400	40.5
	(2) 450-600	33.4
Almidón de maíz	250-380	67.6

Tabla 1. Transiciones características de los excipientes ensayados por termogravimetría.

Estudio termogravimétrico de las mezclas carbonato de litio-excipientes

Mediante los registros termogravimétricos de las diferentes mezclas en proporción 1:1, se demostró que solo las mezclas que contenían los excipientes estearato de magnesio, lactosa, sodio almidón glicolato y talco, presentaban variaciones con relación a las transiciones características de los excipientes; el resto de las mezclas no presentan variaciones.

Al analizar la transición característica del carbonato de litio en las mezclas, se comprobó que solo presenta variaciones significativas en presencia del talco, la que desaparece en las tres condiciones estudiadas. Las pérdidas de CO_2 fueron menores del 90% en las mezclas de vida de estante con los excipientes: estearato de magnesio, sodio almidón glicolato y talco, lo que equivale a decir menores porcentos de principio activo en las mezclas; en el resto de los excipientes esta osciló entre un 90 a 110% con respecto al estándar de carbonato de litio (100%). Mediante la exposición a las diferentes HR estudiadas comprobamos que, excepto para la mezcla con almidón, estas provocaban variaciones en los porcentos de CO_2 liberados indicando degradación del carbonato de litio, cuya significación estuvo en dependencia del excipiente mezclado según Tabla 2.

Excipientes	Vida estante 30 días	Humedad residual 84% 15 días	Humedad residual 92% 15 días
Almidón de Maíz	102.0	90.5	103.3
Celulosa Microcristalina	96.0	78.5	86.2
Estearato de magnesio	89.7	92.4	83.1
Explotab	76.4	67.2	52.2
Gelatina	90.0	58.0	75.0
Lactosa	102.4	80.8	91.0
Talco	0	0	0

Tabla 2. Porcientos de pérdida de dióxido de carbono en la proporción pa-exc 1:1, referidos al 100% de pérdida del carbonato de litio estándar.

En las mezclas binarias con los excipientes estearato de magnesio, sodio almidón glicolato y talco en proporción 1:2 y 2:1, se pudo comprobar la degradación del carbonato de litio, la cual variaba según la proporción y se notó que la humedad influía en este proceso de degradación según Tabla 3.

Excipientes	Proporción p.a- excipiente (1-2)		Proporción p.a- excipiente (2-1)	
	Humedad relativa 84% (15 días)	Humedad relativa 92% (15 días)	Humedad relativa 84% (15 días)	Humedad relativa 92% (15 días)
Estearato de magnesio	80.7	61.5	64.5	71.6
Sodio almidón glicolato	69.4	60	45.4	43
Talco	0	0	33.7	27.7

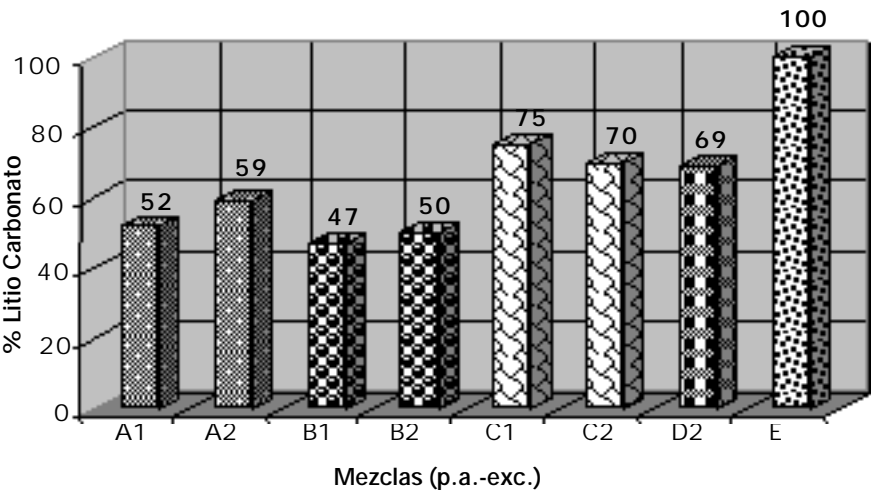
Tabla 3. Porcientos de pérdida de dióxido de carbono en las diferentes proporciones y humedades relativas referidos la pérdida del carbonato de litio estándar (100%)

Estudio por difracción de Rayos X

Se realizaron los difractogramas de las mezclas binarias (2:1) que presentaron variaciones en el estudio termogravimétrico; conjuntamente se analizó la mezcla carbonato de litio-almidón de maíz y se tomó como referencia por no haber presentado problemas de estabilidad en los estudios anteriores.

Se cuantificó el porcentaje de carbonato de litio presente en la mezcla con el excipiente almidón de maíz dando un 69%, muy aproximado al teórico (66,6%) de acuerdo a la proporción empleada; demostrándose que esta mezcla no provocaba degradación —tal como se había observado en el estudio termogravimétrico—, y que el método empleado era capaz de determinar las concentraciones de carbonato de litio.

Los resultados de las mezclas que contenían los excipientes sodio, almidón glicolato y talco evidenciaron la degradación del carbonato de litio al estar en contacto con estos en las condiciones de vida de estante y de HR del 92%, obteniéndose valores de 59,52% y 50,47%, respectivamente. En la mezcla con estearato de magnesio no se detecta degradación por este método al obtenerse valores de 70 y 75% de carbonato de litio en iguales condiciones, valores que son próximos al 66,6% que



Leyenda:

- A.- Litio Carbonato+ Sodio Almidón Glicolato(2:1)
- B.- Litio Carbonato+ Talco (2:1)
- C.- Litio Carbonato+ Estearato de Magnesio (2:1)
- D.- Litio Carbonato+ Almidón de maíz (2:1)
- E.- Litio Carbonato BP
- 1.- Exposición por 15 días a HR= 92%
- 2.- Vida de estante por 15 días

Fig.1. Por ciento de carbonato de litio en las diferentes mezclas estudiadas por difracción de rayos X.

debía esperarse según la proporción ensayada Fig. 1.

Con relación al talco, se ha descrito en la literatura⁸ que las mezclas de este excipiente con carbonatos, afecta la estabilidad de estos, provocando cambios en sus propiedades organolépticas (dureza, abrasividad) por lo que no se recomienda el empleo de estos en la elaboración de comprimidos.

Una posible explicación de esta inestabilidad pudiera ser la ocurrencia de una reacción química por desplazamiento, donde el litio sustituye al magnesio en la capa octaédrica de la estructura del mineral clorita —impureza que se encuentra en muchos casos como parte constitutiva de los talcos—, esta reacción puede estar favorecida por la presencia de humedad y fue descrita en la literatura.^{9, 10}

Con relación al sodio almidón glicolato, no se encontró en la bibliografía mención a la estabilidad de sus mezclas con carbonatos, se conoce que el sodio presente en este excipiente pudiera desplazar el litio presente en el carbonato, con la consecuente formación de bicarbonatos, cuestión que también se ve favorecida por la humedad.

CONCLUSIONES

- Se detectó degradación del carbonato de litio en mezcla con los excipientes talco y sodio almidón glicolato, lo cual fue comprobado por el análisis termogravimétrico y la difracción de rayos X.
- El estearato de magnesio afecta la estabilidad del carbonato de litio según el análisis termogravimétrico.
- Los excipientes almidón de maíz, gelatina, celulosa microcristalina y lactosa no provocan degradación significativa del carbonato de litio.
- Se deben sustituir el talco, sodio almidón glicolato y el estearato de magnesio de las formulaciones de carbonato de litio.

RECOMENDACIONES

- La humedad afecta sensiblemente la estabilidad de las mezclas, por ello es necesario controlarla durante cualquier proceso

en que intervengan los componentes estudiados.

- El CECMED deberá tener presente para el registro de este medicamento, aquellos excipientes que provocaron la degradación del principio activo y velará porque los mismos no estén incluidos en sus formulaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodman L.S., Gilman A. y Goodman G. A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Tomo I, edición revolucionaria. Tercera reimpresión, pp. 431-434, 1994.
2. Martindale: *The Extra Pharmacopoeia*. 30 ed. London: Staff, pp. 257; 1221, 1993.
3. British National Formulary. Number 27. London: British Medical Association, pp. 155, 156, 1994.
4. Cullity B.D.: *Elements of X-Ray Diffraction*. Edición revolucionaria, 1967.
5. Klug H.P. y Alexander L.: *X-Ray Diffraction Procedures*, 1974.
6. Mackenzie R. C.: *Differential Thermal Analysis*. Vol. II, Chap 10. N.Y.: Academy Press, p. 307, 1970.
7. Suryanarayanan R. y Herman S.C. *Quantitative Analysis of the Actives*. Tablet Ingredient by Powder X Ray Diffractometry. *Pharmaceutical Research* 8 (3): pp. 393-398, 1991.
8. Gamiz E., E. Caballero, M. Delgado y R. Delgado: *Etude de Talcs Espagnols á usage Pharmaceuttique. Composition Mineralogique*, Chimique, Propriétés Physico-Chimiques. *Ann Pharmaceutiques Francaises* 47 (2): pp. 53-61, 1989.
9. Nemec Z. E.: *Clay Minerals*, part I, Epig 3.1.2, Budapest: Akademiai Kiado, pp. 250-253, 1981.
10. Grim R. E.: *Clay mineralogy, secon ed: Mc Grin Hhhhill Book Company*, Chap 4: pp. 99-104, 1968.

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE TABLETAS DE IBUPROFENO 200 MG

*Lic. Alejandro Rodríguez Mier
y MSc. Maydelin Blanco Rodríguez
MSc. Ivonne Almira Díaz*

Centro para el Control Estatal
de la Calidad de los Medicamentos
Instituto de Farmacia y Alimentos
(IFAL)

RESUMEN

Se desarrolló un método espectrofotométrico alternativo para el control de calidad de las tabletas de Ibuprofeno, el cual se validó según la Categoría I de la farmacopea de Estados Unidos 24¹ (USP24), se cumplió con todos los parámetros establecidos quedando demostrada su validez para ser empleado en el control de la calidad.

INTRODUCCIÓN

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos tiene como tarea principal la de verificar y asegurar la calidad de los medicamentos para el uso humano, los cuales deben cumplir con las exigencias legales establecidas; la validación de los métodos analíticos es un requisito imprescindible para el cumplimiento de las Buenas Prácticas, la cual está establecida por agencias regulatorias y por comisiones de farmacopeas para el registro de los medicamentos.²

Contar con métodos analíticos simples, rápidos, poco costosos, confiables y validados, es el objetivo fundamental de un laboratorio de control de la calidad. La Farmacopea Británica³ (BP) así como la USP24 establecen un método por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para la valoración y la uniformidad de contenido de las tabletas de Ibuprofeno; donde se emplean reactivos costosos y requiere de un prolongado tiempo

de ejecución, además su limitante fundamental es que nuestras industrias de producción no poseen el equipamiento suficiente para cubrir las exigencias de las farmacopeas actuales, donde un porcentaje elevado de los medicamentos requieren ser analizados por HPLC. Diversos autores^{4,5, 6} han empleado la técnica de espectrofotometría Ultravioleta Visible (V-Vis) para la cuantificación del Ibuprofeno en diferentes formas farmacéuticas, donde se obtuvo resultados satisfactorios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Caracterización físico-química del Ibuprofeno

Se caracterizó el Ibuprofeno, materia prima de la firma Memphis Products S.A. para emplearlo como material de referencia de trabajo, aplicándose la espectrofotometría ultravioleta visible, la cromatografía de capa delgada, la espectrofotometría infrarroja y la calorimetría diferencial de barrido. Se empleó ibuprofeno estándar de referencia (lote 96033) y se utilizaron los siguientes equipos: espectrofotómetro UV UNICAM 8700, balanza analítica sartorius MCI AC 210-S, espectrofotómetro Bruker IR-IFS 25, análisis térmico Mettler TA 3000 y la balanza analítica Mettler M3 D 0.001 *mg*.

Desarrollo del método espectrofotométrico

Para el desarrollo del método se emplearon tabletas de ibuprofeno del lote 9004, materia prima Memphis Products S.A., el espectrofotómetro UV UNICAM 8700 y la balanza analítica sartorius MC I AC 210-S.

Procedimiento

Se prepara el estándar de referencia pesándose con precisión 50 *mg* y disolviéndolo en hidróxido de sodio 0.1N para obtener una concentración aproximadamente de 10 $\mu\text{g/mL}$. Para la mues-

tra se pulverizan no menos de 20 tabletas y se pesa con precisión una cantidad de polvo equivalente a 200 *mg* de ibuprofeno; se disuelve en hidróxido de sodio 0.1 N para obtener una concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$, teniendo un paso previo de filtrado. Se corre la línea base entre 200 y 400 *nm* empleando NaOH 0.1N como blanco y se determina la absorbancia de ambas soluciones.

Validación del método espectrofotométrico

Para la validación se emplea el ibuprofeno Memphis Products y los excipientes: sodio almidón glicolato, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, carbonato de calcio, almidón de maíz, polivinil pirrolidona, azul lake, aerosil y lauril sulfato de sodio. Se emplearon los espectrofotómetros UV-Vis UNICAM 8700 y ULTROSPEC 3000 Pharmacia Biotech. Los resultados obtenidos en la validación fueron procesados en el programa Excel versión 7.0 y Statgraphic versión 2.1.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Caracterización físico-química del Ibuprofeno.

Métodos oficiales

Al realizar el espectro de absorción infrarrojo de la materia prima de ibuprofeno y su sustancia de referencia se comprueba que los máximos de absorción de la muestra se corresponden en posición e intensidad relativa con los de la sustancia de referencia. En la cromatografía de capa delgada la mancha principal obtenida en el cromatograma de la solución de la muestra fue similar en posición, color y tamaño que la obtenida en la solución de referencia. Al realizar la espectrofotometría UV-Vis se comprobó que la materia prima y el estándar de referencia presentaban los mismos máximos, encontrándose estos a 222; 264 y 273 *nm*.

Método complementario

Mediante el análisis por calorimetría diferencial de barrido pudimos corroborar que la materia prima de ibuprofeno presenta un punto de fusión de 73,7 °C y la pureza del mismo fue de un 99,79%; teniendo en cuenta estos resultados se empleó el ibuprofeno Memphis Products S.A. como material de referencia de trabajo.

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL IBUPROFENO

Desarrollo del método espectrofotométrico

Para diseñarlo se realizó un análisis del espectro ya referido anteriormente, escogiéndose el máximo correspondiente a 222 nm como longitud de onda de trabajo, ya que fue el que se correspondió con su máxima absorción. Al aplicar el método a las tabletas se obtuvieron resultados satisfactorios.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO ESPECTROFOTOMÉTRICO

Linealidad

Se determinó para las concentraciones de 5; 7,5; 10; 12,5 y 15 µg/mL según se plantea en la literatura.^{7, 8} Con los resultados obtenidos se obtuvo la representación de la curva de regresión Fig. 1.

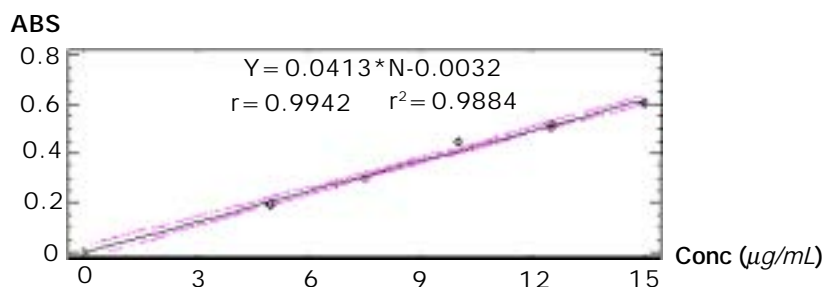


Fig.1. Curva de calibración. Análisis de regresión lineal.

La recta de regresión cumple con el criterio $y = bx + a$, tanto el coeficiente de correlación (r) como el de determinación (r^2) cumplen con el criterio de aceptación de $0,990 \leq r \leq 1$, y $r^2 \geq 0,980$. Al aplicar la décima de Student la t experimental del intercepto y la pendiente (-0.264 y 34.56) fueron menor que la tabulada (1.7709) para el primer caso y mayor que esta (2.1604) para el segundo, en ambos se cumple con el criterio de aceptación. El factor de respuesta (fr) promedio fue de 0,0407 ($fr \cong b$), el coeficiente de variación (CV) de los fr para cada concentración (0,52; 0,51; 0,46; 2,2 y 0,53) así como el promedio (0,84) fueron menores del 5%.

Exactitud

Para evaluar este parámetro se preparan placebos de forma independiente y se le adicionaron cantidades conocidas del material de referencia de trabajo para obtener concentraciones correspondientes al 50; 100 y 150%; realizándose 5 réplicas para cada nivel de concentración.^{7, 8}

Los tres valores de CV (1,18; 1,3 y 0,87) resultaron menores del 3% y los valores del porcentaje de recobro estuvieron entre un 97-103%. Al construir la curva de la exactitud (Fig. 2) se obtuvo como ecuación de la recta $y = 1,0063 \cdot X + 0,000083$ la cual cumple con el criterio de aceptación $y = bx + a$; siendo r y r^2 de 0,9998 y 0,9996 respectivamente.

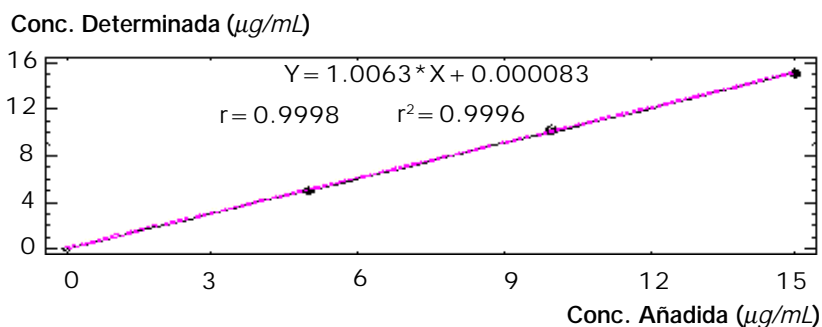


Fig. 2. Curva de exactitud. Correlación cantidad a nadida contra cantidad recuperada.

Aplicando la décima de Student la t experimental del intercepto fue de 0,0018 y en la pendiente de 34,56, en el primer caso fue menor que la tabulada (1,7709) y en el segundo mayor que esta (2,1604); en ambos se cumple con el criterio de aceptación.

Para conocer si el factor concentración tuvo alguna influencia en la variabilidad de los resultados se aplicó el test de Cochram  s y Bartlett  s. En ambos test se obtienen valores de probabilidad mayores que 0,05 lo que demuestra que no hay diferencias significativas entre las varianzas de las concentraciones empleadas con un nivel de confianza del 95%. Al aplicar el test de Student se comprueba que no existen diferencias significativas entre la recuperación media (100,3%) y el 100% de recuperación, siendo la t experimental (0,8703) menor que la tabulada (1,7709). El intervalo de confianza fue de 99,64% a 101,01% por lo que incluye el 100%.

Especificidad

En el estudio de especificidad al aplicar el método al placebo en el rango de 200 a 400 *nm* no se observó respuesta del mismo, confirmándose que las sustancias auxiliares no interfieren en la determinación del ibuprofeno.

Precisión

Repetibilidad

El estudio de repetibilidad se realizó a tres concentraciones (5; 10 y 15 $\mu\text{g/mL}$) realizándose 5 réplicas en cada una. Se obtuvieron coeficientes de variación de 1,0880; 0,7353 y 0,5794 respectivamente, todos menores del 3% cumpliéndose este criterio.⁹

Reproducibilidad interlaboratorios. Robustez

Al realizar el análisis multifactorial de varianza se demostró que ningún factor (días y laboratorios) tenía un efecto estadísticamente significativo sobre la absorbancia, como se puede observar en la Tabla 1.

Concentración	Criterio de aceptación	Laboratorio 1 / Analista 1		Laboratorio 2 / Analista 2	
		Día 1	Día 2	Día 1	Día 2
10 μg (100%)	-	0.446	0.443	0.449	0.449
		0.444	0.447	0.445	0.448
		0.445	0.44	0.448	0.447
		0.448	0.445	0.448	0.435
Media	-	0.4457	0.4437	0.4475	0.4447
S	-	0.0017	0.0029	0.00173	0.0065
CV	CV < 3	0.3799	0.6729	0.3805	1.4729
CV / Analista	CV < 3	0.5608		1.047	
CV Total	CV < 3	0.8276			
F	P > 0.05	F _{exp lab} = 0.56 P _{Lab} = 0.469 F _{exp/días} = 1.71 P _{días} = 0.214			

Tabla 1. Resultados del estudio de reproducibilidad/robustez.

Para los dos casos la probabilidad asociada al valor F es mayor que 0,05 lo que demuestra que no existen diferencias significativas entre las precisiones alcanzadas entre ambos laboratorios, al igual que las obtenidas entre los diferentes días, con un 95% de probabilidad. Al analizar los resultados de la precisión se demuestra que no existen diferencias significativas entre los laboratorios al cambiar las condiciones de operación: analistas, reactivos y equipos; por lo que el método es preciso y robusto. El coeficiente de variación entre los laboratorios fue de 0,8276%, menor que el 3% establecido.

Rango

El estudio del rango se realizó con el mismo diseño empleado para estudiar la exactitud, efectuándose de forma simultánea, por lo que los resultados obtenidos en este estudio reflejan que se cumplen los requisitos de exactitud, precisión y linealidad a lo largo del intervalo.

CONCLUSIONES

- Se desarrolló y validó el método espectrofotométrico para la cuantificación del Ibuprofeno, el cual cumplió con todos los parámetros establecidos en la categoría I de la USP 24.

- Se establece el método como técnica alternativa a emplear en la valoración del mismo como parte del control de calidad de las tabletas en el laboratorio físico-químico del CECMED.

BLIBLIOGRAFÍA

1. The United States Pharmacopoeia. 24th Rev, NF 19 (USP XIV). United States Pharm. Convention, pp. 2149-2152. 2000
2. Castillo, B. A. y H. R. González: *Protocolo de validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos*. Rev. Cubana de Farm., 30 (1): 43-51, 1996.
3. British Pharmacopoeia. Vol. II. London: The Stationeri Office, 713, 1747, 1998.
4. Singhvi I. y S. C. Chaturvedi: *Spectrophotometric methods for simultaneous estimation of ibuprofen and pseudoephedrine hydrochloride from tablets*. Indian-Drugs, 35(4): 234-238, 1998.
5. Sankar S. R., et. al.: *Three simple spectrophotometric methods for the estimation of ibuprofen and chlorzoxazone in tablets*. Indian-Drugs., 34(8): 450-454, 1997.
6. Babu M. N: *Spectrophotometric method for the determination of ibuprofen using safranine*. Indian-Drugs, 35(1):32-33, 1998.
7. Fernández, S. A. y T. I. Rosales: *Validación de métodos analíticos*, Segundo Taller de Validación, notas del curso, CIDEM, 1995.
8. González R., R. Capote y L. Nueva: *Protocolo de validación de técnicas analíticas para la determinación cuantitativa en el control de calidad y/o estudios de estabilidad de materias primas o principios activos de medicamentos*. Centro de Química Farmacéutica (folleto), 1998.
9. Calpena, A. C. y E. Escribano y C. Fernández: *Validación de los métodos analíticos*. Farm. Clín., 7(9), 749-758, 1990.

CREACIÓN Y MANTENIMIENTO DEL BANCO DE CEPAS
DEL LABORATORIO DE CONTROL DE LA CALIDAD
DE MICROBIOLOGÍA EN EL CENTRO ESTATAL
PARA EL CONTROL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

Lic. Raisi Morales Valdés Centro para el Control Estatal
y *Lic. María de los Ángeles Ramos García* de la Calidad de los Medicamentos

RESUMEN

Dentro de las principales responsabilidades del CECMED se encuentra la organización y control de los aspectos relacionados con los materiales de referencia, por ello se desarrolló este trabajo como una de las tareas esenciales trazadas por el Laboratorio de Control de la Calidad de Microbiología dando cumplimiento a la Política Farmacéutica Nacional relacionada con la calidad de los medicamentos y diagnosticadores. El mismo tuvo como objetivos desarrollar un proyecto para crear un banco de cepas microbianas de referencias a partir de cultivos primarios liofilizados, trabajar en la conservación y mantenimiento de los cultivos y desarrollar un programa de aseguramiento de materiales de referencia que garantice la organización del cepario, así como la infraestructura que se necesita y el ambiente de trabajo idóneo para un suministro estable de cepas con la calidad requerida. Como resultado se obtuvo el desarrollo e implantación del Programa de Aseguramiento de Materiales de Referencia y se detectaron factores que afectan la calidad, para los cuales se recomendaron medidas que favorecen el buen desempeño del trabajo.

INTRODUCCIÓN

La organización y control vinculado con la calidad de los patrones o materiales de referencia (MR) es una de las principales funciones que deben cumplir los laboratorios de control del CECMED de acuerdo con la Política Farmacéutica Nacional.⁸

Según la Organización Mundial de la Salud se considera un

patrón de referencia a todo material de identidad y pureza o potencia conocida. Un patrón oficial es el que se obtiene de una fuente oficial. Un patrón interno se puede obtener mediante la caracterización integral en cuanto a identidad, pureza o potencia por comparación con un patrón oficial o mediante la determinación de la pureza absoluta por otras técnicas.³

Los laboratorios de microbiología tienen entre sus materiales de referencia, cultivos microbianos que sirven para múltiples propósitos, por ejemplo: control de medios de cultivo, reactivos, equipos, pruebas de susceptibilidad a los antibióticos, así como testigos para pruebas de tipificación y de comparación.⁵

Uno de los requisitos que debe cumplir este tipo de MR es que sean trazables teniendo en cuenta la historia, la aplicación, la localización relacionada con el origen, los procedimientos empleados, su distribución y uso, además estar bien caracterizados, tener comprobada su pureza, buena viabilidad y ser estables.

Las cepas microbianas son materiales de referencia con características especiales por ser extremadamente vulnerables, pueden contaminarse o sufrir cambios en su comportamiento con facilidad y lo más grave que puede suceder, es la pérdida irreparable de una cepa en particular, si se reaisla o reemplaza implica pérdida de tiempo, información y dinero.²

Al establecer un control de calidad efectivo de los microorganismos pueden evitarse estos daños, además es necesario que se apliquen técnicas adecuadas y esta actividad sea responsabilidad de un personal experimentado para lograr que los microorganismos mantengan las características esperadas en el tiempo.

Con este trabajo nos propusimos desarrollar en el laboratorio un proyecto para crear un banco de cepas microbianas de referencia, a partir de cultivos primarios liofilizados, obtenidos de una institución oficial donadora, trabajar en la conservación de los cultivos y desarrollar un programa de aseguramiento de materiales de referencia que garantice la organización del cepario, la infraestructura que se necesita y el ambiente de trabajo idóneo para un suministro estable de cepas con la calidad requerida.

La generalización del trabajo consiste en poder realizar la actividad a todos los materiales de referencia que tenemos en el laboratorio actualmente, y aplicarlos en el trabajo diario según plantean las Buenas Prácticas de Laboratorio.

METODOLOGÍA

Para la creación del banco de cepas microbianas de referencia, se elaboró el Programa de Aseguramiento de Materiales de Referencia (PAMR) teniendo en cuenta los requisitos que establece la NC 26-212 "Buenas Prácticas de Laboratorio" en el apartado 3.7.2 "Materiales de Referencia".⁷

Las etapas que se diseñaron para la elaboración del PAMR fueron las siguientes:

Primera etapa: Identificar las entidades donadoras y proveedoras en el mercado nacional o internacional de los materiales de referencia (MR)

Para ello se hizo una búsqueda en las Normas y Farmacopeas oficiales de las cepas de referencia requeridas para las técnicas de control de calidad identificadas en el laboratorio y se indagó sobre las posibles fuentes externas e internas suministradoras de materiales de referencia.

Segunda etapa: Inventariar los MR existentes y los que se requieren

Se realizó un censo de las cepas existentes en el laboratorio y se determinaron las que se necesitan para realizar ensayos.

Tercera etapa: Al ingresar un MR al laboratorio, cumplir lo establecido en el PNO 05.030 "Procedimiento para elaborar los expedientes de las cepas en el Laboratorio de Control II"

Se elaboró un procedimiento que establece la confección de un expediente para cada cepa de referencia que ingrese al laboratorio.

Cuarta etapa: Programar la elaboración de MR de trabajo y del banco de reserva a partir de los MR primarios

En esta fase se seleccionaron los métodos para la creación del banco celular, se comenzó a crear el banco con las cepas

que requeríamos para el montaje del límite microbiano y evaluación de desinfectantes y ensayos de esterilidad.

Las ámpulas con las cepas liofilizadas se rompieron por el cuello y con una jeringuilla estéril se le añadió 0,5 mL de caldo nutritivo, el cultivo se recogió y se sembró en frascos Roux con medio nutritivo agarizado. El medio de cultivo, el tiempo y la temperatura de incubación dependieron del microorganismo en particular.

El cultivo obtenido se conservó por dos métodos:

1ro. Conservación a corto plazo por resiembras periódicas (banco de trabajo), este método se emplea para cultivos intermedios y de trabajo, y consiste en sembrar las cepas en tubos con medios de cultivo agarizados en plano inclinado, cubiertos con tapas de algodón o de rosca.

Estos cultivos se almacenaron en refrigeración de 2 a 4°C, en la oscuridad y fueron resembrados periódicamente en dependencia de la cepa, el tiempo de generación del microorganismo y la temperatura de almacenamiento.

2do. Conservación a largo plazo por congelación a -70°C (banco de reserva) usando como crioprotectores Skim milk y Glicerol al 10%, en este método el agua intracelular se hace no disponible para los microorganismos, manteniéndose a bajas temperaturas, los mismos se siembran en un medio apropiado, se incuban a su temperatura óptima, luego se hace una suspensión en el medio soporte o crioprotector y se almacena a -70 °C.¹

Quinta etapa: Programar la reposición de MR en el tiempo adecuado de modo que no se afecte la realización de los ensayos

Se programó que en cada resiembra se reponga la misma cantidad de tubos que existía en el 1er pase a partir del cultivo liofilizado hasta llegar al 5to pase, cuando los cultivos lleguen al 5to pase, se tomará un bulbo conservado en congelación a -70°C y se recuperará para conservar nuevamente por ambos métodos, constituyendo este el 2do pase de la cepa.

En el caso de las cepas conservadas por el primer método a corto plazo las resiembras para estos tipos de microorganismos se van a realizar cada 6 meses.

Para las cepas conservadas en congelación se decidió realizar la reposición cuando hubiese pérdida de algunas de las características fenotípicas, viabilidad y estabilidad.

Sexta etapa: Realizar controles de calidad a los MR

- A las cepas conservadas a corto plazo se les realizan los controles cuando van a ser empleadas en las técnicas de control de la calidad y las mismas consisten en pruebas de pureza mediante tinción de Gram y observación de las características morfológicas empleando microscopios óptico y estereoscopio.

- A las cepas conservadas a largo plazo se le identificaron los siguientes controles a realizar:

Pureza (características morfológicas tintoriales)

Viabilidad (cuenta de viables)

Estabilidad (comportamiento en el tiempo)

Identidad (pruebas bioquímicas específicas)

Para realizar la determinación de la pureza se escogió la técnica tinción de Gram.

El control de viabilidad se realizó por el método de Trazas de dilución, que consiste en hacer diluciones del cultivo hasta 10^{-6} e inocular 10 μ l en placas con medio de cultivo y después virar la placa a 45° para que la gota corra por la superficie, se espera a que seque y se incuban, posteriormente se leen las placas.⁶

La estabilidad se determinó realizarla cada 6 meses durante el primer año de conservación y después anualmente en función de la viabilidad.

La identidad se determinó hacerla por las pruebas nombradas en el Manual Bergey, novena edición.⁴

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1- En cuanto a la identificación de entidades donadoras y proveedoras de MR se obtuvieron cultivos primarios de cepas de

origen American Type Culture Collection (ATCC) de Estados Unidos que fueron donadas por el Instituto Nacional de Control de la Calidad en Salud (INCQS) de Brasil.

2- En el inventario de MR existentes realizado en el laboratorio se detectó que las cepas microbianas presentes fueron:

Aspergillus niger ATCC 16404.

Aspergillus versicolor ATCC 16853.

Bacillus subtilis ATCC 19659.

Bacillus subtilis ATCC 6633.

Bacteroides vulgatus ATCC 8482-Lote9-86.

Candida albicans ATCC 10231.

Clostridium sporogenes ATCC 11437.

Clostridium sporogenes CT ATCC 3584.

Enterococcus hirae (*Streptococcus faecalis*) ATCC 10541.

Escherichia coli ATCC 10536.

Escherichia coli ATCC 8739.

Escherichia coli ATCC 11229.

Mycobacterium bovis BCG-Moraeu.

Mycobacterium smegmatis PRD #1.

Penicillium verruculosum ATCC 10513.

Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027.

Pseudomonas aeruginosa ATCC 15442.

Salmonella choleraesuis subsp. choleraesuis serotipo choleraesuis ATCC 10708.

Sarcina lutea Z ATCC 9341.

Staphylococcus aureus ATCC 6538.

Trichophyton mentagrophytes ATCC 9533.

- Se identificó la relación de cepas que se necesitaban:

Bacillus cereus

Cladosporium cladosporioides

Penicillium cyclopium

3- Se elaboró el PNO 05.030 "Procedimiento para elaborar los expedientes de las cepas en el Laboratorio de Control de la Calidad II", empleado cuando ingresa un MR al laboratorio. Las cepas cuentan con un expediente que está conformado por:

- REG 05.030.01 "Registro de historia de la cepa" donde se registran los datos que aporta el certificado de calidad de las cepas, este incluye el nombre del microorganismo, código, lote, origen, historia, aislamiento, medio de cultivo indicado y carac-

terísticas de la cepa como la temperatura y tiempo de incubación, respiración, aplicación, características serológicas, producción de enzimas, de toxinas y referencias.

- REG 05.030.02 "Registro de entrada y salida de las cepas" aquí se registran los datos de la cepa, el número de unidades existentes, el número de unidades expedidas y los motivos de su salida.

- REG 05.030.03 "Registro de reporte del estado de las cepas" en este se reportan los resultados de los controles que se le realizan a las cepas, como son pureza, viabilidad, caracterización e identificación.

4- Al programar la elaboración de MR de trabajo y del banco de reserva a partir de los MR primarios, seleccionamos dos métodos de conservación:

- a) El primer método de conservación empleado fue a corto plazo por resiembras periódicas, por las ventajas que este proporciona tales como que se emplea para cultivos de uso muy frecuente en el laboratorio, facilidad en la manipulación, es barato y se puede aplicar a una amplia variedad de cultivos, aunque este método tiene las desventajas de que hay alta probabilidad de contaminación y pérdida de estabilidad.
- b) El segundo método escogido fue la conservación a largo plazo por congelación a -70°C usando como protectores skim milk y glicerol al 10%. Las ventajas que tiene este método es que los recipientes en donde se mantienen las cepas ocupan poco espacio y se mantiene mejor la calidad genética de las cepas; como desventajas del método es que no todos los microorganismos se pueden conservar a bajas temperaturas.
- c) La relación de microorganismos que conforman el banco de reserva y el de trabajo es:

5 cepas bacterianas y una de levadura.

5- Se está cumpliendo con el tiempo estipulado la reposición de los bulbos en congelación y los tubos con cultivos en plano inclinado de cada microorganismo dando seguimiento al programa de reposición de MR de modo que no se afecte la realización del trabajo.

Cepas	Métodos de conservación			
	Congelación -70°C	Cantidad en existencia	Resiembras periódicas	Cantidad en existencia
Bacillus subtilis ATCC 6633	Glicerol 10%	49 bulbos	Agar Nutriente	35 tubos
Candida albicans ATCC 10231	Skim milk 10%	56 bulbos	Agar Extracto de Malta	38 tubos
Staphylococcus aureus ATCC 6538	Skim milk 10%	68 bulbos	Agar Triptona de Soya	37 tubos
Escherichia coli ATCC 10536	Skim milk 10%	80 bulbos	Agar Nutriente	44 tubos
Salmonella choleraesuis ATCC 10708	Glicerol 10%	84 bulbos	Agar Nutriente	37 tubos
Pseudomonas aeruginosa ATCC 9027	Glicerol 10%	70 bulbos	Agar Nutriente	61 tubos

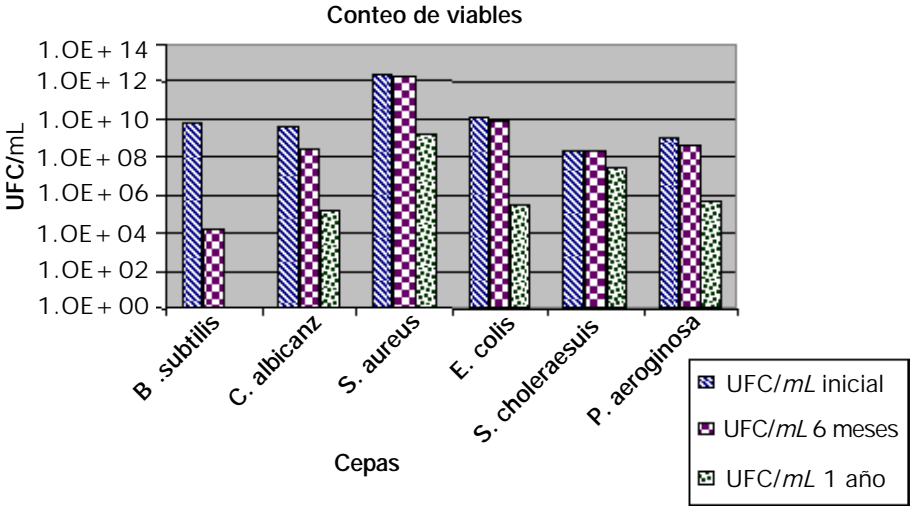
Tabla 1. Relación de cepas y métodos de conservación.

6- Los controles de calidad a los MR, arrojaron el % de sobrevivencia en el tiempo, la viabilidad y pureza del banco de cepas conservadas en congelación a -70°C que se presentan:

Cepa	UFC/mL inicial	UFC/mL 6 meses	Sobrevivencia (%)	UFC/mL 1 año	Sobrevivencia (%)
B. subtilis ATCC 6633*	6.75×10^9	1.50×10^4	0.0002	-	-
C.albicans ATC C 10231	4.20×10^9	2.83×10^8	6.74	1.29×10^5	0.003
S. aureus ATCC 6538	2.03×10^{12}	1.74×10^{12}	85.71	1.88×10^9	0.092
E. coli ATCC 10536	1.16×10^{10}	7.5×10^9	64.65	3.04×10^5	0.0026
S. choleraesuis ATCC 10708	2.37×10^8	2.25×10^8	94.93	2.37×10^7	10
P. aeruginosa ATCC 9027	1.11×10^9	4.50×10^8	40.54	4.60×10^5	0.041

* El banco de cepas de *B. subtilis* se comenzó en el mes de noviembre por lo que todavía no cuenta con un año de conservación.

Tabla 2. Resultados del estudio de estabilidad durante un año (2001-2002).



Cepa	Características morfológico-tintoriales
B. subtilis ATCC 6633	Formas bacilares, Gram positivos, esporulados.
C. albicans ATCC 10231	Células alargadas formando pseudomicelios, Gram positivas.
S. aureus ATCC 6538	Formas cocoides agrupadas en racimos, Gram positivos.
E. coli ATCC 10536	Formas cocobacilares, Gram negativos.
S. choleraesuis ATCC 10708	Formas bacilares, Gram negativos.
P. aeruginosa ATCC 9027	Formas bacilares, Gram negativos.

Tabla 3. Resultados de la pureza de las cepas microbianas durante un año (2001-2002).

Fig. 1. Gráfico de viabilidad de las cepas microbianas durante un año (2001-2002).

- Como se puede observar en la Tabla 2, durante los primeros 6 meses, el % de sobrevivencia es elevado para todas las cepas, sin embargo, se observa que al año el % de sobrevivencia baja considerablemente, incluso fuera de los límites permisibles, ya que un método de conservación se considera adecuado cuando mantiene el 0,1% de la viabilidad.

En nuestro caso esta baja notable en la sobrevivencia no se debe al método empleado, sino a la falta de estabilidad en el fluido eléctrico en los últimos 6 meses y por consiguiente la descongelación del equipo (Frezer) en varias ocasiones, las

descongelaciones frecuentes provocan la formación de cristales de hielo fuera de la célula, como consecuencia el medio extracelular se concentra mucho y por gradiente osmótico muy violento las células pierden agua y llevan a la muerte celular.

- De acuerdo a los resultados de la Tabla 3, en cuanto al criterio de pureza las cepas se mantuvieron libres de contaminantes.

CONCLUSIONES

- Se desarrolló e implantó el proyecto para la creación del banco de cepas microbianas de referencias a partir de cultivos primarios liofilizados en el laboratorio.

- Se logró el trabajo de mantenimiento y conservación de los cultivos microbianos por más de un método que ofrece una mayor seguridad.

- Se elaboró y se puso en práctica el Programa de Aseguramiento de Materiales de Referencia del Laboratorio de Microbiología.

- La falta de estabilidad en el fluido eléctrico afecta gravemente la calidad en el mantenimiento y conservación de los bancos de cepas.

RECOMENDACIONES

- Continuar trabajando en la ampliación del banco de cepas de referencia del LCC II.

- Continuar la búsqueda de materiales de referencia.

- Realizar la tipificación de las cepas como control de calidad rutinario el cual no se pudo hacer por falta de reactivos.

- Garantizar el fluido eléctrico mediante la puesta en marcha de la planta eléctrica del centro como una actividad obligatoria.

RELEVANCIA

El trabajo presenta un valor económico debido a que:

Se tiene en cuenta el valor de la pérdida de un cultivo, considerando que una cepa de origen ATCC tiene un precio que oscila entre 200 y 400 dólares, de ahí la importancia de una adecuada conservación por métodos que disminuyan la posibilidad de pérdida de los cultivos y ofrezcan una mayor seguridad.

Los métodos escogidos no introducen contaminación y el costo de la conservación incluye al personal, equipos y materiales para mantener las cepas con métodos que garanticen su estabilidad durante un tiempo prolongado y así reducir los gastos.

El valor social radica en disponer de cepas de referencia para el trabajo del Laboratorio de Microbiología del CECMED (Autoridad Nacional Reguladora), material con el cual no se contaba como patrón de referencia para el análisis de los medicamentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bridson, E.: *The OXOID Vade-Mecum of Microbiology*. Unipath Ltd. Basingstoke, UK, 1993.
2. Castro, G., T. Hernández, J. T. y C. Aquino: *Manual sobre conservación de microorganismos*. Instituto Politécnico Nacional. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. México, D.F., 2000.
3. Charloner-Larson G. and R. Anderson: *Guía de la OMS sobre los requisitos de las prácticas adecuadas de fabricación (PAF)*. Segunda parte: Validación. Organización Mundial de la Salud, Ginebra, 1998.
4. Holt, J. G., R. Krieg, P. H. Sneath and J. T. Staley Bergey's: *Manual of Determinative Bacteriology*. Ninth Edition. Williams & Wilkins. Baltimore, Maryland, USA, 1994.
5. Kumate, J., M. Juan., O. Saldate y S. Fabila: *Mantenimiento y preservación de cepas microbianas*. Subsecretaría de regulación y fomento sanitario. Laboratorio Nacional de Salud Pública. Subdirección de Pruebas microbiológicas. México, D.F., 1993.
6. Moreira, T., E. Iglesias and H. Delgado: *Preservation of*

Neisseria meningitidis group B by freeze-drying. J. Microbiol. Methods. 23: 343-346, 1995.

7. NC 26-212 *Buenas Prácticas de Laboratorio*. Comité Estatal de Normalización. Ministerio de Salud Pública, 1992.
8. MINSAP: *Política Farmacéutica Nacional relacionada con el control estatal de la calidad de los medicamentos y diagnósticos*. República de Cuba, 2000.

Resúmenes de tesis para grado científico de máster

NUEVA METODOLOGÍA ANALÍTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE TIOMERSAL EN VACUNAS

*MSc. Liana Figueras Ferradás,
Dra. Ana Margarita Esteva Guas,
Dr. Arnaldo Aguiar Castro
y Téc. Alina Mesa Álvarez*

Centro para el Control Estatal
de la Calidad de los Medicamentos

RESUMEN

Se estudió una metodología analítica para cuantificar componentes en las vacunas durante las evaluaciones que se realizan para verificar cumplimiento de especificaciones de calidad. La nueva metodología permitió determinar la concentración de tiomersal, por un método espectrofotométrico a través de la formación de un complejo coloreado con ditizona en medio ácido cuya absorbancia fue leída a 482 nm. En el desarrollo del método se estudiaron factores como: espectros de absorción, concentración de ditizona, influencia del pH, estabilidad del complejo y cumplimiento de la Ley de Lambert-Beer. Esta técnica resultó ser un método simple, de fácil aplicación y requiere de poca cantidad de muestra y tiempo de análisis, lo cual representó un ahorro económico. Se comparó con la técnica descrita por los fabricantes y se obtuvieron resultados confiables y reproducibles.

INTRODUCCIÓN

Las vacunas son medicamentos de origen biológico utilizadas para lograr un estado inmune contra una enfermedad. Además del componente de origen microbiano, pueden presentar en su composición preservos, de los cuales la Organización Mundial de la Salud ha regulado su concentración máxima permisible, con el fin de disminuir efectos secundarios. El preservio más usado es el tiomersal dada la efectividad demostrada en la prevención de contaminaciones bacterianas. Las metodologías descritas en la literatura coinciden con los fundamentos de la metodología estudiada en el presente trabajo, pero resultan complejas en su manipulación, además de requerir mayor volumen de mues-

tra, reactivos y tiempo de análisis.^{2,3} Se estudió el complejo coloreado formado por el tiomersal en presencia de ditizona, ácido sulfúrico y mezcla hidroalcohólica, el cual es estable y específico.^{4,5} Esta reacción fue estandarizada para la determinación de la concentración de tiomersal en vacunas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los reactivos utilizados fueron certificados puros para análisis provenientes de las firmas Merck y BDH. Se empleó material de referencia de trabajo de tiomersal, calibrado contra un material de referencia de tiomersal USP y muestras de lotes de vacunas de Antihepatitis B recombinante, difteria-tétanos-pertussis (DTP), difteria-tétanos (DT) y anti-meningocócica.

Determinación de Tiomersal: Después de una centrifugación previa de la muestra, se transfieren a dos tubos para ensayos, 180 μL de muestra y solución de referencia de tiomersal (0,1 mg/mL) respectivamente, adicionando a cada uno ácido sulfúrico 1N, mezcla hidroalcohólica 1:1 y ditizona 0,003% (mezcla de reacción). La absorbancia del complejo coloreado se lee a 482 nm en el espectrofotómetro (Ultrospec 2000), calibrando el equipo con un blanco de la mezcla de reacción.⁶

Para la comparación con otras técnicas, se empleó la técnica descrita por los fabricantes, basada en la digestión previa de la muestra seguida de una reducción del ion mercuríco a mercurioso con hidroxilamina clorhidrato. A continuación se extrae el ion mercurioso con solución clorofórmica de ditizona, se forma el complejo coloreado que se determina espectrofotométricamente a 490 nm.⁷

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el estudio de los espectros de absorción (Fig. 1) se observa que la mezcla de reacción tiene un máximo a 435 nm, mientras que el complejo formado por esta mezcla en presencia de tiomersal mostró un máximo a 472 nm. Se observó que al calibrar el espectrofotómetro con la mezcla de reacción el máximo

del complejo presentó un ligero corrimiento hasta la longitud de onda de 482 *nm*, por lo que toda la absorción es debida a la presencia del complejo coloreado de tiomersal, no existiendo otras interferencias. En el estudio de la influencia del pH del medio en la formación del complejo (Fig. 2), se manifestó un corrimiento batocrómico hasta 538 *nm* con un ligero efecto hipercrómico en presencia de hidróxido de sodio 1N.^{8,9}

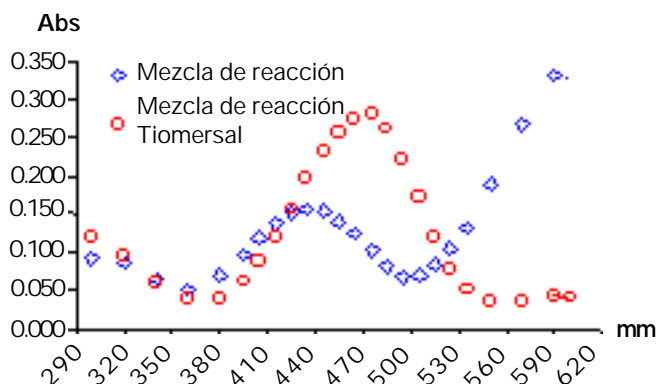


Fig. 1. Espectros de absorción (mezcla de reacción y mezcla de reacción) en presencia de tiomersal.

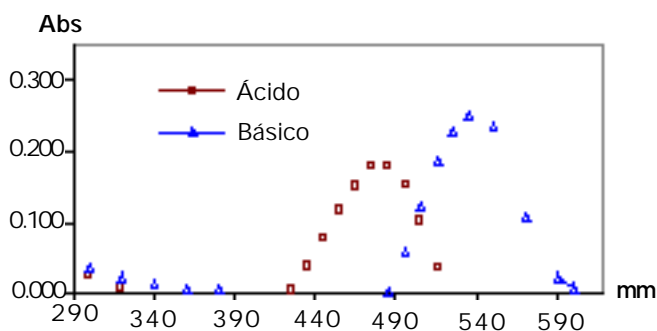


Fig. 2. Influencia del pH en la formación del complejo coloreado.

El efecto de la concentración de agua y alcohol en la reacción de formación del complejo se estudió con diferente composición de la mezcla agua-alcohol: 0,5-1,5; 1,0-1,0; 1,5-0,5; 2,0-0; 0-2,0, respectivamente (Tabla 1). Se encontró que la concentración óptima de agua y alcohol fue de 1:1, respectivamente y que a mayores concentraciones de alcohol aparece una

opalescencia en la solución, debido a la desnaturalización de las proteínas presentes en la formulación por la acción del alcohol.^{8,9,10}

Sistema	Agua	Alcohol	Absorbancia
1	0.5	1.5	Ligera Turbidez
2	1.0	1.0	0.078
3	1.5	0.5	0.048
4	2.0	0.0	0.029
5	0.0	2.0	Turbidez

Tabla 1. Efecto de la concentración del agua y alcohol

El estudio de la estabilidad del complejo en los dos medios (Fig.3), se realizó con la medición de las lecturas de absorbancia a intervalos de 5 minutos durante 30 minutos desde su formación, obteniéndose que la absorbancia en pH básico presenta una notable tendencia a disminuir en el tiempo, mientras que a pH ácido las lecturas se mantienen casi constantes.¹⁰

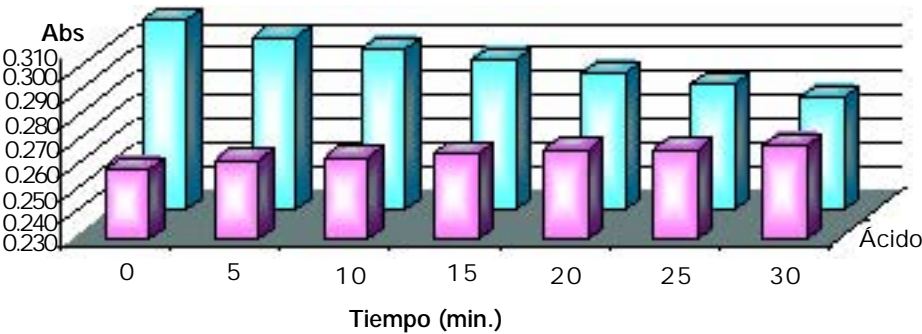


Fig. 3. Estabilidad del complejo ditizona-tiomersal en diferentes medios

Se estudió el efecto de diferentes concentraciones del ácido sulfúrico en la formación del complejo durante la determinación del tiomersal. La reacción de formación del complejo se realizó con soluciones de ácido sulfúrico (concentraciones de 0,1N; 0,5N; 1N; 5N; concentrado). Se observó que las lecturas de absorbancia aumentan con el aumento de la concentración del ácido hasta 1N y que a concentraciones de ácido superiores se presentó un efecto inhibitor en las mismas.^{8,9,10}

La concentración óptima de ditizona se estudió en el intervalo entre $2\mu\text{g/mL}$ y $10\mu\text{g/mL}$ de tiomersal (Fig. 4) con soluciones de ditizona a diferentes concentraciones (0,001% a 0,004%), observándose que en concentraciones superiores a los $3\mu\text{g/mL}$ (ditizona 0,001%) y $7\mu\text{g/mL}$ (ditizona 0,002%), la absorbancia del complejo pierde su comportamiento lineal, mientras que con las soluciones de ditizona (0,003% y 0,004%) el complejo coloreado mostró valores similares de absorbancia.^{8,9,10}

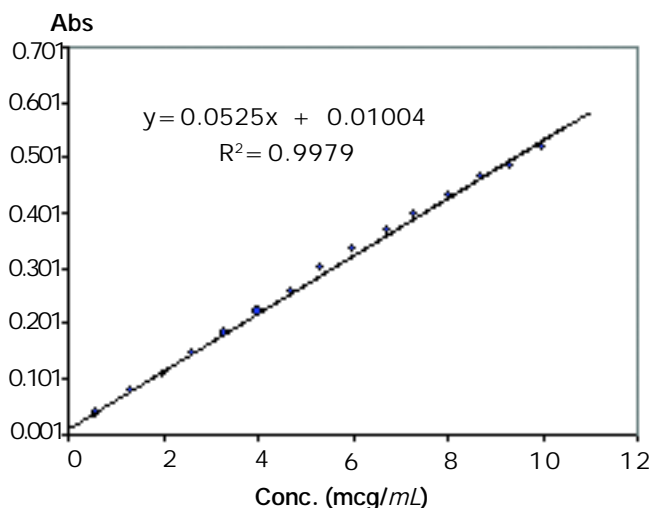


Fig. 4. Influencia de la concentración de ditizona en la formación del complejo.

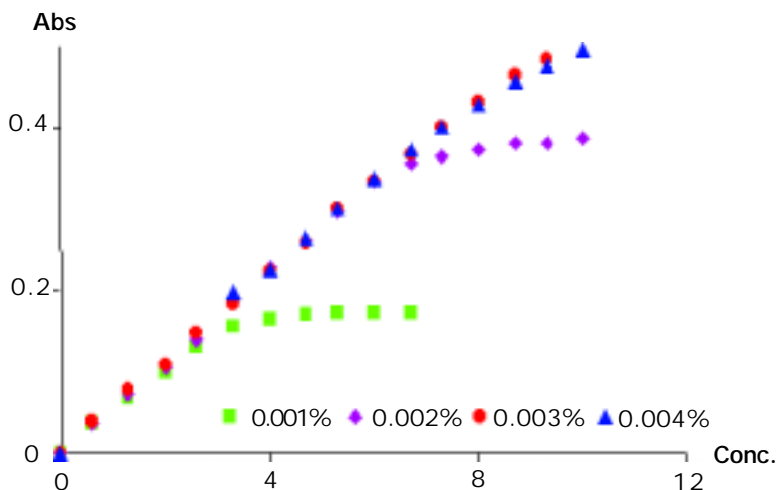


Fig. 5. Cumplimiento de la Ley de Lambert-Beer.

Una vez obtenidas las condiciones más favorables para la formación del complejo coloreado (H_2SO_4 1N, ditizona 0,003% y mezcla hidroalcohólica 1:1, se estudió el cumplimiento de la Ley de Lambert-Beer^{8,9} en soluciones de referencia de tiomersal en el intervalo de concentraciones entre $1\mu\text{g/mL}$ y $10\mu\text{g/mL}$ (Fig. 5). Se obtuvo un comportamiento lineal del complejo, representado por la ecuación de la recta $y = 0,0525x + 0,0104$, con coeficiente de determinación igual a 0,9979, demostrándose que las absorbancias medidas son proporcionales a la concentración de tiomersal presente, confirmando el cumplimiento de la Ley en el intervalo de concentraciones estudiadas.

Para comprobar la especificidad del método se realizó el estudio de posibles interferencias en la formación del complejo coloreado durante la estimación del tiomersal de sustancias que normalmente pudieran estar presentes en productos biológicos. Se prepararon soluciones con diferentes sustancias a las concentraciones en que normalmente se pudieran encontrar en las diferentes vacunas. En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos. En esta además, se relacionan las sustancias, las concentraciones a las cuales fueron preparadas y la función de la sustancia dentro del preparado vacunal. Se encontró que la presencia de sustancias tales como polietilenglicol, fenol, formaldehído, etc. no muestran efectos de interferencia durante la formación del complejo de ditizona-mercurio.

Sustancia	Concentración final (p/v)	Función	Resultado
Albúmina	0,5 %	Estabilizante	No interfiere
Polietilenglicol	1,0 %	Estabilizante	No interfiere
Fenol	0,1 %	Preservo	No interfiere
Formaldehído	0,02 %	Preservo	No interfiere
Fosfato de aluminio gel	0,004 %	Adyuvante	No interfiere
Hidróxido de aluminio gel	0,004 %	Adyuvante	No interfiere
Cloruro de sodio	0,3 %	Mantener pH y fuerza iónica del medio	No interfiere
Fosfato de sodio dibásico	0,1 %		No interfiere
Fosfato de sodio monobásico	0,1 %		No interfiere

Tabla 2. Estudio de la especificidad del método.

Se realizó la comparación de los resultados obtenidos en diferentes lotes de vacunas: DTP, DT, meningo BC y hepatitis B, aplicando el método desarrollado y el método de los fabricantes (6 réplicas); se realizó el cálculo de los promedios, varianza y desviación estándar en todos los casos.

Los resultados fueron analizados estadísticamente para lo cual se aplicó una prueba F dando en todos los casos $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$ ($F_{\text{tab}} = 3,453$, $(GL1 \text{ } n-1=5, GL2 \text{ } n-1=5, p=0,1)$; F_{exp} : 1,316; 2,535; 0,435; 0,981, respectivamente); esto indicó que las varianzas de los resultados son homogéneas, por tanto no existen diferencias entre las precisiones de los métodos. Al aplicar la prueba T a la diferencia entre las medias (partiendo de varianzas homogéneas), dio resultados de $T_{\text{exp}} < T_{\text{tab}}$ ($T_{\text{tab}} = 1,812$, $(GL=5+5=10, p=0,05)$; T_{exp} : 0,392; 0,170; 0,351; 0,415, respectivamente); indicando que no existen diferencias significativas entre las medias.

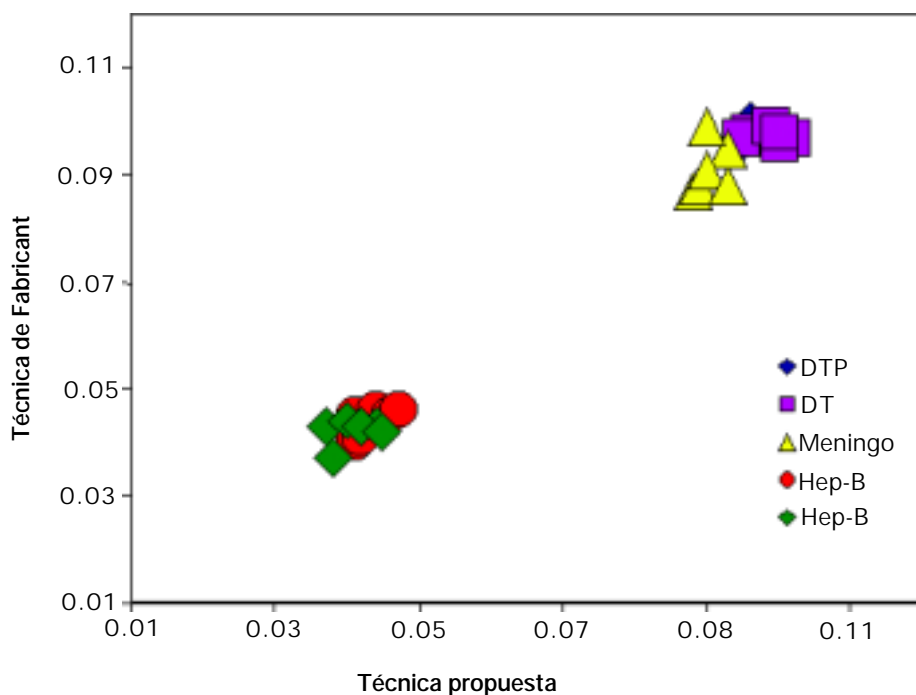


Fig. 6. Correlación entre las técnicas para cada vacuna.

En la Fig.6 se muestra de forma gráfica la correlación entre las técnicas estudiadas, observándose que los valores obtenidos para cada una de las vacunas evaluadas tienden a presentar poca dispersión.¹¹

Una vez demostrada la correlación entre las técnicas (no existen diferencias significativas entre las mismas), se evaluaron las ventajas de la técnica propuesta: el procedimiento es simple, poca manipulación de la muestra, no requiere extracciones con cloroformo, se trabaja en medio hidroalcohólico y la absorbancia del complejo coloreado mostró ser lineal hasta cerca de los 10 $\mu\text{g/mL}$ de tiomersal. La técnica desarrollada muestra mayor sensibilidad, haciéndola ventajosa en el caso de vacunas con baja concentración de tiomersal como la Antihepatitis B Recombinante (0,005% p/v tiomersal) en la que solo se requieren unos pocos microlitros de muestra (180 μL), mientras que la cantidad mínima requerida al aplicar la técnica del fabricante es de 1 000 μL .

CONCLUSIONES

- La técnica propuesta para la determinación de la concentración de tiomersal en vacunas es simple, específica, sensible y requiere de poco tiempo de análisis. Las condiciones óptimas para realizar el ensayo en muestras de vacunas con concentraciones de tiomersal entre 0,030 y 0,110 $\mu\text{g/mL}$ fueron: 180 μL de muestra; 100 μL de solución ácido sulfúrico 0,1N; 1,0 μL de solución ditzona (0,003% en ETOH) y 1,72 μL de solución hidroalcohólica (1:1). Se demostró la correlación entre los resultados obtenidos en la determinación de tiomersal empleando la técnica propuesta y la técnica del fabricante, no existiendo diferencias significativas entre los resultados analíticos de las mismas.

- La metodología propuesta es adecuada para la determinación de la concentración de tiomersal en el control de la calidad que se realiza a las vacunas durante su producción, liberación de lotes y estudios postcomercialización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Figueras, L.: *Metodologías analíticas para la evaluación de la calidad de las vacunas*. Tesis en opción al título de Máster en Química Analítica, 2002.
2. Aguiar, A.; E. Chacón y E. Cordeiro: *Temas química analítica*, UH, Fac. Química, 1988.
3. USP 24 / NF 19, U.S. Pharmacopeia. The Standard of Quality, 2000.
4. G. H. Jeffery; J. Bassett; J. Mendham y R. C. Denney: *VOGEL Análisis de Química Cuantitativa*. Ed. 5, 1992.
5. J. Fries and H. Getrost: *Organic Reagents for trace Analysis*. E. Merck Darmstadt, 1977.
6. K. Prasad and S. A. Singh: *New Method for Spectrophotometric Determination of Thiomersal in Biologicals*. Biologicals, 23, 65-69, 1995.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: *Determinación de tiomersal en productos biológicos*. 6ta Ed.: 273, 1994.
8. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos: *Espectrofotometría Visible Ultravioleta*. 7ma Ed. 1: 266-269, 2000.
9. Real Farmacopea Española: *Espectrofotometría de Absorción en el Ultravioleta y en el Visible*. 1ra Ed.: 2590-2592, 2001.
10. L. G. Pina and N. E. Dorjova: *Temas de análisis instrumental*. Tomo IV. U.H. Facultad de Química. 45-60, 1990.
11. Castro, M.: *Validación de métodos analíticos*. AEFI, Sección Catalana, 1989.

METODOLOGÍAS ANALÍTICAS PARA LA DETERMINACIÓN DE IONES ALUMINIO EN VACUNAS

MSc. Liana Figueras Ferradás, Centro para el Control Estatal
Dra. Ana Margarita Esteve Guas, de la Calidad de los Medicamentos
Dr. Arnaldo Aguiar Castro,
Lic. Wilmar Cumberbach Miguén
y Téc. Alina Mesa Álvarez

RESUMEN

Se estudió una metodología analítica para cuantificar componentes en las vacunas durante las evaluaciones que se realizan para verificar cumplimiento de especificaciones de calidad.¹ La metodología permitió determinar la concentración de iones aluminio, por un método analítico convencional modificado de la United States Pharmacopoeia (USP 24) basado en una volumetría con ácido etilendiaminotetraacético sal disódica (EDTA) por retroceso, usando ditizona como indicador. La técnica resultó ser un método simple, de fácil aplicación, poca manipulación y requiere de poco tiempo de análisis, lo cual representó un ahorro económico. Se comparó con la técnica de los fabricantes (método Cu/PAN), se obtuvieron resultados confiables y reproducibles.

INTRODUCCIÓN

Las vacunas¹ son medicamentos de origen biológico utilizadas para lograr un estado inmune contra una enfermedad. Además del componente de origen microbiano, pueden presentar en su composición adyuvantes, de los cuales la Organización Mundial de la Salud ha regulado su concentración máxima permisible, con el fin de disminuir efectos secundarios. Entre los adyuvantes más utilizados se encuentran los compuestos de aluminio, tales como el hidróxido de aluminio y el fosfato de aluminio en forma de gel, cuya función es insolubilizar al antígeno de los tejidos, liberándolo lentamente, asegurando una permanencia prolongada del antígeno en el organismo receptor y además estimulan la

proliferación de células productoras de anticuerpos. Para la determinación de los iones aluminio se emplean metodologías de la química analítica clásica como los métodos volumétricos por formación de complejos;^{2,3} en este caso se hace una modificación de la técnica descrita en la monografía para la materia prima hidróxido de aluminio de la USP 24 basado en una volumetría con EDTA por retroceso, usando ditizona como indicador.

MATERIALES Y MÉTODOS

Todos los reactivos utilizados fueron certificados puros para análisis provenientes de las firmas Merck y BDH. Se empleó aluminio hidróxido gel desecado material de referencia de trabajo, gel de hidróxido de aluminio: alhydrogel 2% de la firma Superfos Biosector y muestras de lotes de vacunas de Anti-hepatitis B recombinante y difteria-tétanos-pertussis (DTP).

Determinación de iones aluminio: Se realiza una digestión de la muestra con ácido sulfúrico concentrado, después de enfriar, se adiciona agua destilada, EDTA 0,001 *mol/L* en exceso y buffer de ácido acético-acetato de amonio, se calienta durante 3 minutos y se valora el exceso de EDTA con sulfato de zinc 0,01 *mol/L* usando ditizona como indicador.⁴

Para la comparación con otras técnicas,^{5,6} se empleó la técnica descrita por los fabricantes, se realiza una digestión de la muestra con mezcla de ácido sulfúrico-ácido nítrico concentrado, se enfría, se neutraliza el pH con hidróxido de sodio y anaranjado de metilo como indicador. Se adiciona agua destilada, EDTA 0,001 *mol/L* en exceso y buffer de acetato. Se calienta durante 3 minutos y se valora (en caliente) con sulfato de cobre 0,01 *mol/L* usando 1-piridil-2-azonaftol como indicador.

Para la validación de la técnica modificada se emplearon diferentes diseños experimentales en cada parámetro estudiado.^{7,8}

El estudio de la linealidad se realizó a partir del material de referencia de trabajo de hidróxido de aluminio, en soluciones de concentración final de 0,50; 0,75; 1,00 y 1,25 *mg/mL* de iones Al^{3+} , se construyó la curva de calibración, se determinaron los valores estimados de la pendiente (b), el intercepto (a),

con sus respectivas desviaciones típicas (S_b y S_a) e intervalos de confianza, así como los coeficientes de correlación (r) y de determinación (R^2).

Para el estudio de la exactitud se prepararon soluciones de concentración final de 0,50; 0,75 y 1,25 *mg/mL* de iones Al^{3+} , se halló el % de recuperación (%R), se determinó la ecuación de la recta de regresión y se establecieron los intervalos de confianza de los valores estimados del intercepto y la pendiente para $p = 0,05$. Se realizó una prueba t de Student verificando que el valor medio de las cantidades de analito determinadas y el valor verdadero no difieren significativamente para una probabilidad del 95%. La evaluación del intervalo se realizó según el diseño establecido en el estudio de la exactitud, lo que permitió realizar los mismos de forma simultánea, debiendo cumplir los criterios de exactitud, precisión y linealidad en los niveles del intervalo estudiado.

El estudio de la precisión se realizó efectuando ensayos de repetibilidad y reproducibilidad, en dos concentraciones de iones aluminio, se estudiaron las variables días y analistas. Para el procesamiento estadístico se realizó una prueba de análisis de varianza y se halló el valor promedio, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Para demostrar que el método analítico es capaz de detectar al analito en presencia de otros componentes sin interferencia en los resultados se evaluó el método en muestras diferentes: analito, placebo y analito + placebo.

El estudio de la tolerancia se efectuó sobre una misma muestra homogénea, por diferentes analistas, bajo condiciones de operación diferentes como reactivos, equipos, cristalería, para expresar la carencia de influencia en los resultados por cambios en las condiciones de operación, utilizándose los resultados de la prueba de precisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A partir de la técnica analítica descrita en la USP 24 para la valoración del gel de hidróxido de aluminio materia prima,⁴ se realizaron modificaciones para su adaptación a la determinación

de la concentración de iones aluminio en vacunas. Se estudiaron factores como: cantidad de muestra, concentración de soluciones valoradas (EDTA y sulfato de zinc),⁹ así como volumen necesario de solución de EDTA para la reacción con los iones aluminio disueltos. Los ensayos se realizaron por triplicado en

soluciones de material de referencia de trabajo de gel de hidróxido de aluminio desecado a concentraciones de 0,35 *mg/mL* y 1,25 *mg/mL* de iones Al^{3+} , respectivamente.

Se calcularon los equivalentes de iones aluminio cuando se consume 1 *mL* de la solución valorada de EDTA en el intervalo de concentraciones de 0,01 M a 0,05 M y los consumos teóricos de las muestras para cuando se analiza un volumen de 1 ó 2 *mL* de las mismas (Tabla 1).

Se observó que al aumentar la concentración de la solución de EDTA, disminuye el consumo del valorante, además, cuando se trabaja con un volumen de 2 *mL* de muestra, el consumo de valorante es mayor, facilitando la determinación cuantitativa del analito. Por tanto, se determinó utilizar para el análisis un volumen de 2 *mL* de muestra y EDTA de concentración 0,01M.

El volumen de EDTA 0,01 M, necesario para la reacción con los iones Al^{3+} presentes, fue hallado a partir de los consumos teóricos de la Tabla 1. Teniendo en cuenta que la reacción

[EDTA]	0,01 M	0,02 M	0,03 M	0,04 M	0,05 M					
Eq. Al ³⁺	0,27	0,54	0,81	1,08	1,35					
Límite inferior de iones Al ³⁺ en la muestra: 0,35 mg/mL										
Cons. EDTA	Teó. (mL)	Prác. (mL)	Teó. (mL)	Prác. (mL)	Teó. (mL)					
Cant. M.	Prác. (mL)	Teó. (mL)	Prác. (mL)	Teó. (mL)	Prác. (mL)					
1 mL	1,3	1,35	0,6	0,4	0,35	0,3	0,3	0,25		
2 mL	2,6	2,5	1,3	1,2	0,9	0,8	0,6	0,5	0,55	
Límite superior de iones Al ³⁺ en la muestra: 1,25 mg/mL										
Cons. EDTA	Teó. (mL)	Prác. (mL)	Teó. (mL)	Prác. (mL)	Teó. (mL)	Prác. (mL)				
Cant. M.	Prác. (mL)	Teó. (mL)	Prác. (mL)	Teó. (mL)	Prác. (mL)	Teó. (mL)				
1 mL	4,6	4,75	2,3	2,25	1,5	1,5	1,2	1,15	0,9	1,05
2 mL	9,3	9,5	4,6	4,45	3,1	3,2	2,3	2,4	1,8	1,95

Tabla 1. Resultados del estudio: cantidad de muestra y concentración de EDTA.

ocurre entre los iones Al^{3+} y el EDTA, determinándose de forma indirecta la concentración de iones aluminio por la valoración del exceso de EDTA con el sulfato de zinc 0,01 M, se estableció un volumen de EDTA de 25,0 mL, cantidad suficiente para la formación del complejo en las condiciones estudiadas. Esto se justificó por el hecho de que en muestras con elevadas concentraciones de iones Al^{3+} o cercanas al límite superior, los consumos teórico y práctico de EDTA se encontraron alrededor de los 9,3 mL y 9,5 mL, respectivamente, por lo que al utilizar 10,0 mL de EDTA 0,01M, se corre el riesgo de que la cantidad no sea suficiente para la reacción cuantitativa, quedando iones aluminio sin reaccionar.

Se compararon¹⁰ los resultados obtenidos en diferentes soluciones de material de referencia de concentraciones: 0,50 y 1,25 mg/mL de iones Al^{3+} , respectivamente, aplicando el método propuesto Zn/Ditizona y el método del fabricante Cu/PAN (6 réplicas), se realizó el cálculo de los promedios, varianza y desviación estándar en todos los casos. La prueba F de razón de varianzas dio valores $F_{\text{exp}} = 0,481$ y $F_{\text{exp}} = 0,443$ para las concentraciones de 0,50 mg/mL y 1,25 mg/mL de iones Al^{3+} , respectivamente (Valor $F_{\text{tab}} = 3,18$; ($\text{Gl1} = 9$; $\text{Gl2} = 9$, $p = 0,05$)), cumpliéndose que $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$, indicando homogeneidad de las varianzas y por tanto la no existencia de diferencias significativas entre las precisiones de los métodos. La prueba T a la diferencia entre las medias de las dos series de resultados, partiendo de varianzas homogéneas, reportó valores de $t_{\text{exp}} = 0,069$ y $t_{\text{exp}} = 0,0004$ para las concentraciones de 0,50 mg/mL y 1,25 mg/mL de iones Al^{3+} , respectivamente, (Valor $t_{\text{tab}} = 1,734$; ($\text{Gl} = 18$, $p = 0,05$)), cumpliendo el criterio de $t_{\text{exp}} < t_{\text{tab}}$, indicando que no hubo diferencias significativas entre las medias. Los coeficientes de variación del por ciento de recuperación para cada técnica en las concentraciones estudiadas fueron inferiores al 5% demostrando la repetibilidad de los métodos.

La comparación de las técnicas se realizó en lotes de vacunas de Antihepatitis B Recombinante y DTP, los resultados de la prueba F aplicada a los valores dio que las varianzas son homogéneas y la Prueba T confirmó la no existencia de diferencias significativas entre las mismas.

Los resultados obtenidos durante la evaluación de la

linealidad^{7,8,10} se muestran en la Tabla 2, los cuales demostraron que el método propuesto es lineal bajo las condiciones estadia-

Estudio	Criterio de aceptación	Resultados
Ecuación de la recta	$y = a + bx$	$y = -0,0352 + 7,6528x$ $Sa = 0,4483$ $Sb = 0,4880$
Coefficiente de correlación Coefficiente de determinación	$r \geq 0,99$ $R^2 \geq 0,98$	$r = 0,9980$ $R^2 = 0,9960$
Test de linealidad	$f \approx b$ $CVf \leq 5\%$	$f(y/x) = 7,61$ $b = 7,6528$ $CVf = 2,29\%$
Test de proporcionalidad	$t_{exp} < t_{tab}$ $a \pm tSa$	$t_{tab} (n=38, p=0,05) = 1,686$ $t_{exp} = 0,4776$ (-0,1595; 0,0891)
Prueba de hipótesis de la pendiente ($b \neq 0$)	$t_{exp} > t_{tab}$ $b \pm tSb$	$t_{tab} (n=38, p=0,05) = 1,686$ $t_{exp} = 95,38$ (6,8301; 8,1408)

Tabla 2. Resumen del estudio de la linealidad del método.

das.

Los resultados que se reflejan en la Tabla 3 indican la capacidad del método para dar valores muy próximos al valor verdadero. La diferencia entre la cantidad añadida y la cantidad recuperada es pequeña, el porcentaje de recuperación obtenido es aceptable en las concentraciones ensayadas, por tanto, teniendo en cuenta los resultados se deduce que el método analítico cumple con el parámetro exactitud. Además, como el estudio del intervalo se realizó con el mismo diseño utilizado para estudiar la exactitud, estos se efectuaron de forma simultánea, por lo que los resultados obtenidos en este reflejan que se cumplen los requisitos de exactitud, precisión y linealidad a lo largo del intervalo.^{7,8,10}

Los resultados obtenidos en el estudio de la repetibilidad muestran valores de coeficiente de variación de 0,82% y 0,51% a las concentraciones de 0,5 mg/mL y 1,25 mg/mL, respectivamente, observándose que los mismos son inferiores al 1,5%, cumpliendo el criterio de aceptación por lo que se considera que el método cumple con este parámetro.

Estudio	Criterio de aceptación	Resultados		
		0,50mg/mL	0,75mg/mL	1,25mg/mL
% de recuperación	(97 < R < 103)%	99,5%	99,2%	100,1%
Coef. Variación	CV ≤ 3%	1,63%	1,53%	0,80%
Ecuación de la recta	y = a + bx	y = -0,002 + 0,9999x Sa = 0,0023 Sb = 0,003		
Coefficiente de correlación	R ≥ 0,99	r = 0,9998		
Coefficiente de determinación	R² ≥ 0,98	R² = 0,9996		
Prueba de Student	t _{exp} < t _{tab}	t _{tab} (n = 29, p = 0,05) = 2,0452 t _{exp} = 1,7249		
Intervalos de a	A ± tSa	(0,002 ± 0,0049), incluye al 0		
Intervalos de b	B ± tSb	(0,999 ± 0,006), incluye al 1		

Tabla 3. Resumen del estudio de la exactitud del método.

A los resultados obtenidos durante el estudio de la reproducibilidad se realizó la prueba de ANOVA para el análisis de varianzas, descomponiendo las varianzas de los datos en dos componentes: dentro del grupo y entre grupos, obteniéndose para la concentración de 0,50 *mg/mL* un valor de F igual a 1,023; y para la concentración de 1,25 *mg/mL* un valor de F igual a 1,01, siendo en los dos casos menores que el F_{tab} (3,18) para p = 0,05 , por tanto se cumplió el criterio de $F_{\text{exp}} < F_{\text{tab}}$ ($F_{n_1-1/n_2-1,p} = 0,05$) por lo que no hay diferencias significativas entre las medias para un nivel del 95% de confianza. Los coeficientes de variación (1,10% y 0,62%, respectivamente), cumplen con el criterio establecido para métodos químicos (CV ≤ 3%), demostrando así que el método analítico cumple con el parámetro de precisión.^{7,8,10}

Para demostrar la especificidad del método se tomó en consideración el criterio del analista y la aplicación del método únicamente para el análisis de control de calidad, no siendo necesario degradar las muestras a los extremos que se necesitan para los métodos indicadores de estabilidad. Durante los análisis se comprobó que el método analítico es capaz de medir específica-

mente el analito sin interferencias de impurezas o excipientes que pueden estar presentes en la muestra, obteniéndose que ninguno de estos componentes da respuesta cuantificable. Al cumplir el criterio de la capacidad del método para detectar el

analito sin interferencias de ningún otro compuesto, quedó demostrada la especificidad del método analítico.^{7,8,10}

Los resultados de la precisión demuestran que no hay influencias significativas por cambios en las condiciones de operación: analistas, días, reactivos y equipos, y que las variaciones obtenidas en los resultados se encuentran dentro de los criterios especificados para el cumplimiento de la tolerancia del método.

CONCLUSIONES

- Se modificó una técnica para la determinación de iones aluminio en vacunas logrando un método sencillo, rápido y de poca manipulación, demostrándose la correlación con la técnica del fabricante, no existiendo diferencias significativas entre los resultados analíticos de las mismas, por lo que se puede concluir que la metodología propuesta es adecuada para la determinación de la concentración de iones aluminio en el control de la calidad que se realiza a las vacunas durante su producción, liberación de lotes y estudios postcomercialización.

- La técnica para la determinación de iones aluminio por el método complejométrico con Zn/Ditizona en presencia de EDTA, se considera validada por cumplir todos los parámetros de validación establecidos en la categoría B por la Organización Mundial de la Salud en su Serie de Informes Técnico 823.

BIBLIOGRAFÍA

1. Figueras, L.: *Metodologías analíticas para la evaluación de la calidad de las vacunas*. Tesis en opción al título de Máster en Química Analítica, 2002.
2. G. H. Jeffery, J. Bassett, J. Mendham y R. C. Denney: *Análisis titrimétrico*. VOGEL. Análisis Química Cuantitativa. 5ta Ed., pp. 213-216, 1992.
3. G. H. Jeffery, J. Bassett, J. Mendham y R. C. Denney: *Titulaciones Complejométricas*. VOGEL. Análisis Química Cuantitativa. 5ta Ed., pp. 254-265, 1992.

4. The United States Pharmacopoeia: *Aluminium hydroxide gel*, 24 Ed., p. 87, 2000.
5. The International Pharmacopoeia: *Aluminium hydroxide*. Quality Specifications. World Health Organization. 3ra Ed. 3: pp. 15-16, 1988.
6. British Pharmacopoeia: *Aluminium in Adsorbed Vaccines*. 2: A230; 1998.
7. FDA: "International Conference on Harmonisation; Draft Guideline on the Validation of Analytical Procedures: Methodology; Availability; Notice, 1996.
8. The United States Pharmacopoeia: *Validation of Compendial Methods*. 24 Ed., pp. 2149-2152, 2000.
9. The United States Pharmacopoeia: *Soluciones volumétricas*. 24 Ed., pp. 2243; 2245, 2000.
10. González, R.: *Protocolo de validación de técnicas analíticas para la determinación cuantitativa en el control de calidad y/o en estudios de estabilidad de materias primas o principios activos de medicamentos*, 1996.

LA EVALUACIÓN CLÍNICA Y SU ÁMBITO REGULADOR

Dra. S. Deybis Orta Hernández,
Lic. Grethel Ortega Larrea
y Dra. Judith Cartaya López

Centro para el Control Estatal
de la Calidad de los Medicamentos

RESUMEN

Las características y acelerado desarrollo de la Industria Biofarmacéutica y la evolución ascendente del trabajo realizado por la Autoridad Reguladora de Medicamentos, han sido protagonistas del incremento de los ensayos clínicos en el país en la última década y de la necesidad de dar a conocer el impacto regulador para la evaluación clínica realizada a los medicamentos que han solicitado registro o autorización de ensayos clínicos en el CECMED y la caracterización cuali-cuantitativa de la evaluación clínica realizada. Se realizó un estudio retrospectivo y se clasificó según variables técnico-administrativas y farmacológicas. Se describe el propósito, alcance y consideraciones generales de las normativas y regulaciones que respaldan la evaluación y se identifican las principales deficiencias detectadas y logros obtenidos entre 1995 y 2000. Se analizan los resultados en el entorno normativo en que se desarrolla la evaluación clínica, acorde con los diferentes niveles de exigencia, según el desarrollo de la ARM. Se concluye que al identificar las deficiencias detectadas se posibilita dimensionar los aspectos generales y particulares que limitan, el desarrollo de ensayos clínicos y permiten incidir en la solución de algunas deficiencias (regulaciones, docencia, asesorías, BPC, entre otras acciones). Se valora cualitativamente lo que representa contar con un contexto normativo y regulador que permita a productores e investigadores desarrollar una estrategia adecuada en la investigación clínica durante el desarrollo de un medicamento y lo que significa en términos de confianza, credibilidad y racionalidad, al momento de efectuar el registro de un medicamento en el país y en el extranjero.

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la Industria Farmacéutica y Biotecnológica, trae consigo una evaluación y reordenamiento de la actividad reguladora, por lo que en 1989, se crea el CECMED, con el fin de centralizar, unificar y desarrollar las actividades de control,

en su carácter de Autoridad Reguladora de Medicamentos Nacional (ARM) y la misión de representar al Estado cubano para la protección de la salud de la población, mediante la regulación y control de las actividades relacionadas con la calidad, seguridad y eficacia de medicamentos y diagnosticadores. Entre las múltiples funciones que realiza para lograr su objetivo primordial, abordamos ahora, solo las que se refieren a:

- Proponer y emitir bases jurídicas y legislación requerida para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y la identificación y elaboración del marco regulador y normativo para el desarrollo de las actividades. Se reconoce el sistema regulador de medicamentos que establece legalmente su organización a través de una ARM nacional y sus actividades del Registro de Medicamentos.
- La Evaluación y Registro de Medicamentos para Uso Humano. El trabajo realizado y la evolución ascendente del CECMED, han implicado el desarrollo de estas actividades. Se realiza como una de las tareas fundamentales, la evaluación integral de la información que se presenta para una solicitud de trámite (información administrativa, químico-farmacéutica-biológica, fármaco-toxicológica y clínica), con un elevado nivel científico-técnico, acorde con las normativas internacionales más exigentes y dentro de la concepción más actual del Registro de Medicamentos.
- La Autorización de Ensayos Clínicos (AEC) en sus diferentes fases (I, II, III), tiene como razón y objetivo fundamental para las ARM, garantizar protección, seguridad, derechos y beneficios a los seres humanos (voluntarios sanos y pacientes) que se involucran en la investigación clínica, y su control con la calidad requerida en el contexto de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).²

Como en otras ARM,³ contamos con un arsenal regulador y normativo para la ejecución de la evaluación clínica y existen documentos que rigen tanto la actividad de AEC, como la del Registro Sanitario. Este marco regulador permite identificar la línea de desarrollo seguida en función del tiempo y situarse en el contexto internacional, en plena identificación con las líneas de armonización marcadas mundialmente por los países más de-

sarrollados.^{4,6} Se incluye en este trabajo, el desarrollo de bases técnicas y metodológicas que regulan las exigencias y requisitos para la documentación clínica para la solicitud de AEC, así como, la elaboración de procedimientos para la evaluación científico-técnica de la información clínica presentada; según la revisión periódica y actualización de los documentos emitidos que rigen la actividad en el ámbito internacional. Mediante una revisión retrospectiva se planteó como *Objetivos* conocer la repercusión del ámbito regulador para la evaluación clínica realizada a los medicamentos que han solicitado diversos tipos de trámites en el CECMED, entre 1995 y el 2000, así como describir y caracterizar cuali-cuantitativamente la evaluación clínica realizada, según variables de clasificación técnico-administrativas y farmacológicas, dar a conocer el propósito, alcance y consideraciones generales de las normativas y regulaciones que la respaldan e identificar las principales deficiencias detectadas en el proceso de evaluación clínica y logros obtenidos en el período.

MATERIALES Y MÉTODOS

- Se analizaron los trámites con evaluación clínica, entre 1995 y 2000:⁶ Inscripción (NS), Renovación (REN), Modificación (MOD), AEC, Modificación de Ensayos Clínicos Autorizados (MOD. AEC), Completamiento de Documentación (CD) (información solicitada, para concluir los trámites), Aprobación de Textos Formatos para Información de Medicamentos (AF) y Asesoría de Investigación (AI).
- Se revisó y clasificó la documentación generada (cartas, certificados, informes) según procedencia: ➔ Del Subsistema de Calidad (Normativas y Regulaciones Aprobadas; plan de Documentación y Procedimientos Normalizados de Operación [PNO] para la Evaluación Clínica).⁷
 - ➔ Los Registros correspondientes (Formatos Aprobados, Confección y Salida de Documentación, Control de Productos Registrados, Control de AEC, MOD. AEC y Rechazos).
 - ➔ Otros documentos de trabajo como: balances anuales, lis-

tados mensuales de productos a evaluar y sistema automatizado para la gestión de medicamentos de OMS (SIAMED).

➔ Expedientes, para consulta eventual y confirmación de la información.

La información obtenida para su análisis y procesamiento se dividió en 3 partes.⁸

I.- Para la base legal y normativa

- El análisis cualitativo con la revisión cronológica y exhaustiva del entorno normativo y regulador nacional, durante el proceso de evaluación clínica y la síntesis de las mismas, que expone el propósito, alcance y consideraciones generales, que son aplicables a las diferentes etapas por las que transita el producto, previo a la conclusión de cualquiera de los trámites solicitados.

II.- Para la caracterización de la evaluación clínica

- El análisis cuantitativo de las evaluaciones clínicas del período, según tipo de trámite y las variables de clasificación, seleccionadas y categorizadas en:
 - ➔ Tiempo en años: de enero de 1995 a diciembre del 2000
 - ➔ Tipo de productos: biológicos, productos naturales y medicamentos
 - ➔ Procedencia: nacionales y de importación
 - ➔ Categoría: según grado de novedad de la sustancia (A, B, C y D)
 - ➔ Forma Farmacéutica: sólidos orales (tabletas, cápsulas, polvos, granulados); líquidos orales (jarabe, suspensión, elixir, gotas, emulsión, extractos fluidos); inyectables (polvos, liofilizado, solución); tópicos (crema, ungüento, jalea, gel, gotas, pinceladas, tinturas, solución, loción); otros (supositorios, tabletas vaginales, líquido p/institilación)

endotraqueal, colirios, gotas nasales, aerosoles)

➔ Fases de los ensayos clínicos (I, II y III)

➔ Clasificación farmacológica de los productos con solicitud de AEC o MOD. AEC, según clasificación anátomo-terapéutica-química del Consejo Médico Nórdico.

III.- Para la identificación de las principales deficiencias y logros

- Revisión de dictámenes de evaluación clínica, incluyendo auditorías a ensayos clínicos (certificados, cartas, solicitudes de información adicional, informes finales de auditorías).
- Clasificación de las principales deficiencias detectadas en el proceso de evaluación clínica para trámites para el registro o para AEC y MOD.AEC.

La información obtenida se procesó y tabuló de manera descriptiva y se presenta en tablas y gráficos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La documentación que se genera durante el desarrollo de un medicamento, inicia sus trámites con el CECMED desde la solicitud de AEC (puede suceder en diversas ocasiones, según el número y fases de los estudios clínicos a realizar), y concluye con la Solicitud del Registro Sanitario del Medicamento (se repite con la Renovación y/o Modificación).

La evaluación clínica requiere no solo de la aplicación de los conocimientos, realización de revisiones bibliográficas actualizadas y cumplimiento de los aspectos técnico-metodológicos y procedimientos establecidos, sino que además, lleva implícito el análisis con profundidad y detalle de los resultados obtenidos, para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos que consume nuestra población. A partir de 1990, la evaluación clínica se estructura con independencia, en el Departamento de Evaluación y Registro de Medicamentos del CECMED, teniendo

en sus inicios como patrón el estándar y parámetros de evaluación de las ARM Nórdicas.¹⁰

En la actualidad, con la experiencia acumulada y la introducción de diversas modificaciones en el proceder de la evaluación clínica, se cuenta con un Sistema de Aseguramiento de la Calidad en los Departamentos de Medicamentos y Biológicos, con la aplicación de PNO s para realizar las actividades inherentes que establecen la metodología para la evaluación de la información referida a la seguridad y eficacia terapéutica de los productos, para el registro y el reflejo de los resultados de estos estudios en la información para médicos (hoja informativa o monografía del producto) y la literatura interior (inserto o prospecto), dirigida al paciente.

Para las evaluaciones de AEC, se tiene en cuenta lo establecido en las regulaciones que norman sobre la actividad (18-99, 166/2000, 26/2000, 27/2000).^{11,14} En los resultados se destaca el incremento en el tiempo de las solicitudes evaluadas, de 267 en 1995, hasta 463 en el 2000.

Las asesorías de investigación, merecen especial consideración porque su incremento ha traído aparejado el reconocimiento al esfuerzo de nuestra institución y de sus especialistas en identificar soluciones y estrategias de evaluación clínica en el complicado proceso del desarrollo de un medicamento, por ejemplo, nuevas vacunas profilácticas, combinadas o no, vacunas terapéuticas contra el cáncer, agentes inmunoestimulantes y radiofármacos, entre otros; lleva implícito no solo la evaluación de la información, sino el intercambio activo con los investigadores y productores solicitantes.

El entorno regulador de la evaluación clínica, tiene bases en el Reglamento para el Registro de Medicamentos de Uso Humano en la República de Cuba¹⁵ que señala la obligatoriedad de la Inscripción de los Medicamentos en este Registro, para poder circular en el país y establece que deben cumplimentarse los requisitos vigentes. En esta etapa dichos requisitos fueron actualizados en el año 1996, 1998 y el 2000¹⁶ siendo esta última revisión la más abarcadora, ya que expresa las particularidades para el registro de productos biológicos y en específico con las vacunas profilácticas. Describen detalladamente los bloques de información: Parte I Administrativa, Parte II Químico-Farmacéu-

tico-Biológica, Parte III Fármaco-Toxicológica y Parte IV Clínica, necesarios para la solicitud de cada trámite. La solicitud de información Clínica, en los requisitos vigentes incluye para los nuevos productos los resultados de estudios de Farmacología Humana (farmacocinética y farmacodinamia), de Ensayos Clínicos y la Información del medicamento para profesionales y pacientes. En el caso de las asociaciones a dosis fijas deben incluir la demostración de las ventajas terapéuticas de la combinación en relación con el uso individual de los principios activos.

Trámite	Subtotal				Total	
	Nac.		Imp.			
	No.	%	No.	%	No.	%
NS	120	20,9	107	74,7	227	31,7
REN	242	42,3	23	16,0	265	37,0
MOD	103	18,0	10	6,9	113	15,8
AEC Y MOD	107	18,7	3	2,1	110	15,3
TOTAL	572	80,0	143	20,0	715	100

Tabla 1. Evaluación clínica según trámites concluidos y procedencia del medicamento. CECMED. 1995-2000.

La Regulación No.14-98 sobre los Requerimientos de Textos para Materiales de Envase Impresos e Información para Medicamentos de Uso Humano de Producción Nacional,¹⁷ también se considera en la evaluación de registro y de AF. La aprobación se realiza con el fin de que constituya la información oficial a distribuir como divulgación para profesionales (hoja informativa o monografía) y para los pacientes (literatura interior o prospecto).

En la Tabla 1, aún cuando en el número de 715 trámites concluidos, tiene el mayor peso en las evaluaciones realizadas a nuevas solicitudes (227) y renovaciones (265), se evidencia una diferencia marcada entre los registros nacionales y los de importación.

La Tabla 2 muestra la distribución de los trámites evaluados según tipo de producto, ya sean biológicos, productos naturales o medicamentos, durante el periodo. Debe señalarse la complejidad y novedad de muchos de los productos biológicos, que obligan a los evaluadores a mantener un nivel de actualización

científica elevado y así mismo a la revisión permanente del contexto normativo.

Trámite	Tipo de producto						Total	
	Medicamentos		Biológicos		Productos naturales			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
NS	206	90,7	11	4,8	10	4,4	227	17,6
REN	248	93,5	14	5,2	3	1,1	265	20,5
MOD	93	82,3	13	11,5	7	6,1	113	8,7
CD/NS	216	86,7	19	7,6	14	5,6	249	19,3
CD/REN	162	91,0	16	8,9	0	0	178	13,6
CD/MOD	19	86,3	3	13,6	0	0	22	1,7
AEC	15	18,2	59	71,9	8	9,7	82	6,3
MOD AEC	2	7,1	24	85,7	2	7,1	28	2,1
CD/AEC	20	16,0	84	67,2	21	16,8	125	9,6
TOTAL	981	76,1	243	18,8	65	5,0	1289	100

Tabla 2. Evaluación clínica según tipo de producto y trámite realizado CECMED. 1995-2000.

Los avances de la ciencia y la técnica en la Industria Biofarmacéutica, incluyen nuevas modalidades en la administración de los medicamentos, como microcápsulas, implantes, transdérmicos, liposomas, entre otros. Sobre las formas farmacéuticas tradicionales (Tabla 3), conforme lo descrito en la literatura, los sólidos orales con el 40,5% (524) ocupan el 1er lugar de las evaluaciones realizadas, tanto en inscripciones (100) como en renovaciones (111) y el 2do, seguido de los inyectables con el 38,5% (505). Los inyectables ocupan el mayor número de evaluaciones en los trámites relacionados con el ensayo clínico (AEC- 53, MOD AEC-22, AI- 8).

La actividad de los ensayos clínicos en sus diferentes fases, es otra de las principales funciones del CECMED. Se inicia en nuestro país, bajo el amparo legal de la Resolución Ministerial No.178, a partir de 1992 e incluye la autorización de Inicio de Ensayos Clínicos, la Modificación de Ensayos Clínicos Autorizados, el completamiento de documentación para ambas y la Asesoría de Investigación. Un año después se elaboró un documento normativo denominado "Información a presentar para los Ensayos Clínicos" que establecía las generalidades y caracterís-

ticas de la información necesaria a presentar para realizar la soli-

Trámite	Formas Farmacéuticas												Total
	Sólidos orales		Líquidos orales		Inyectables		Tópicos		Otros		No.	%	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%			
NS	100	44,5	20	8,8	69	30,3	19	8,4	19	8,4	227	17,3	
REN	111	42,2	7	2,7	95	36,1	21	8,0	29	11,0	263	20,1	
MOD	57	50,4	1	0,9	43	38,1	8	7,1	4	3,5	113	8,6	
CD	226	38,0	21	3,7	215	40	61	10,8	43	7,6	566	43,2	
AEC	17	19,1	2	2,2	53	59,6	16	18	1	1,1	89	6,8	
MOD AEC	2	7,4	0	0	22	81,5	3	11,1	0	0	27	2,1	
AI	11	45,8	2	8,3	8	33,3	2	8,3	1	4,2	24	1,8	
TOTAL	524	40,0	53	4,0	505	38,5	130	9,9	97	7,4	1309	100	

Tabla 3. Evaluación clínica según trámites y formas farmacéuticas. CECMED. 1995-2000.

Categoría	Trámites												Subtotal			Total	
	AEC			Mod			CD/AEC										
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III	No.	%			
Fase	16	22	11	9	6	2	29	21	5	54	49	18	121	51,4			
A	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	5	2,1			
B	3	20	7	0	5	2	15	30	12	18	55	21	94	40,0			
C	0	1	1	1	2	0	3	2	5	4	5	6	15	6,3			
D	19	44	19	10	13	5	78	54	23	77	111	47	235	100			
Total																	

. Los tramites de CD incluyen los de AEC y MOD AEC.

Tabla 4. Trámites de ensayos clínicos según fase y categoría del producto en investigación. CECMED. 1995-2000.

citud de autorización, que estuvo vigente hasta 1999.

La Tabla 4 describe evaluaciones según trámite, la fase y la categoría a que pertenece. El hecho de que la mayoría de las evaluaciones se encuentren en los estudios de Fase I (77) y II (111), así como, que el 51,4% (121) y el 40% (94) pertenezcan a las categorías A y C, respectivamente, se corresponde con la realidad de la Industria Biotecnológica y Farmacéutica en nuestro país, en pleno desarrollo de nuevas moléculas y en la búsqueda incesante de nuevas soluciones, a los problemas del Sistema Nacional de Salud. Los trámites de CD para los AEC, son elevados, lo que obliga a pensar en la problemática existente, ante la inadecuada confección de la documentación que se presenta para la solicitud de AEC y MOD AEC.

En el arsenal regulador existe la Regulación No. 18-99 sobre los Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia,¹¹ dado que cuando se pretende introducir en el mercado una alternativa farmacéutica o un genérico, es muy probable que deban realizarse estudios de bioequivalencia para demostrar la analogía entre la formulación genérica y la original. Esta incluye una guía para la confección del protocolo de este tipo de estudios, que contiene los aspectos prácticos y metodológicos a considerar en concordancia con lo establecido en las BPC vigentes.

Luego de un proceso de revisión y análisis del contexto normativo y regulador nacional e internacional, que incluyó a OMS, FDA, ICH, UE, España, Canadá, Nórdicos; la evaluación de las regulaciones existentes, la identificación de las necesidades en este campo, los antecedentes y experiencia en el país del desarrollo de esta actividad, se elaboraron 3 nuevas Regulaciones, aprobadas en el 2000, los "Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos"¹² en que se abordan aspectos técnicos, metodológicos, legales, administrativos y económicos de los trámites y solicitudes; los "Requerimientos para Ensayos Clínicos Fase I y II con Productos en Investigación Nacionales destinados al Tratamiento de Cáncer y SIDA"¹³ basados en la importancia que revisten los esfuerzos para encontrar el tratamiento óptimo para estas enfermedades, según su cuadro de morbi-mortalidad y la ineficacia de los tratamientos convencionales, se condicionó la necesidad científica y ética de

acelerar las investigaciones, lo que implica el perfeccionamiento de los procedimientos actuales y el establecimiento de otros que permitan una evaluación integral más ágil de estos productos inmunobiológicos como: Interferones, interleuquinas, vacunas contra el cáncer y el SIDA y otras terapias novedosas como: Anticuerpos monoclonales, terapia génica el grupo más representativo de las variantes referidas; y los "Requerimientos para el Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes",¹⁴ como parte del perfeccionamiento de la evaluación clínica de los productos en investigación, con vistas a facilitar el cumplimiento de las BPC y establecer el uso y manejo correcto de los productos que van a estar bajo investigación en los ensayos clínicos. Constituye una muestra del desarrollo alcanzado en la actividad reguladora de la evaluación clínica, ya que unificó dos regulaciones existentes, la 1/94 para los Procedimientos para el Manejo de los Medicamentos y la 2/94, sobre los Procedimientos para el Almacenamiento, Transporte y Distribución de Medicamentos para Ensayos Clínicos; concentró la información y los lineamientos necesarios para organizar y controlar los productos en investigación y define las responsabilidades de todas las partes involucradas en su realización

El Cuadro 1 expone la clasificación farmacológica de los productos investigados y los que se encuentran en evaluación. Para los del Grupo L, Agentes Antineoplásicos e Inmunomoduladores, la mayoría de los estudios se agrupan entre los Inmunoestimulantes (L03), que incluyen los preparados vacunales terapéuticos y anticuerpos monoclonales. El Grupo J, de Antiinfecciosos, se agrupa en L07, con las vacunas profilácticas como: vacuna anticolérica, vacuna antileptospirosis (Registro) y vacunas combinadas (Antihepatitis B). En los dermatológicos, los antifúngicos (D01) y antipsoriáticos (D05) con el mayor número de evaluaciones realizadas, se incluyen el Dermofural y el Oleozón (Registro) y la Coriodermina (Registro), el AcM lor t1 y el Agedermol.

Para que la información clínica generada tenga calidad e imparcialidad y los resultados obtenidos sean confiables, comparables, aceptados y creíbles a los niveles internacionales más exigentes es preciso la aplicación y el estricto cumplimiento de las "Buenas Prácticas Clínicas" (BPC) en la planificación, ejecución y conducción de los ensayos clínicos, de modo que quede

Grupo	Nivel	Clasific. Farmacológica
A	A02	Antiulceroso (10)
	A10	Drogas p/ diabetes (2)
	A12	Suplemento mineral Calcio (2)
B	B01	Antitrombótico (4)
	B03	Antianémico (8)
C	C04	Vasodilatador perif. (3)
	C10	Hipolipemiante (5)
D	D01	Antifúngicos (17)
	D03	Cicatrizantes (9)
	D05	Antipsoriáticos (12)
	D06	Quimioterapia tópica (1)
	D10	Antiacné (2)
	D11	Otros dermatológicos 4
J	J06	Inmunoglobulinas (2)
	J07	Vacunas (22)
L	L01	Antineoplásico (4)
	L03	Inmunoestimulantes (75)
	L04	Inmunosupresores (3)
M	M01	Antiinflamatorio (3)
N	N03	Antiepiléptico (2)
P	P01	Antiprotozoario (2)
R	R03	Antiasmático (2)
S	S01	Oftalmológicos (3)
V	V01	Alergenos (8)
	V04	Agente diagnóstico (18)
	V09	Radiofármacos para diagnóstico (7)

Cuadro 1. Clasificación según Norma Farmacológica Cubana de los trámites de Ensayo Clínico. CECMED. 1995-2000.

clara y explícita, la forma en que se aplica este concepto en toda la cadena que conforma la estrategia de evaluación clínica durante el desarrollo de un medicamento. La Resolución Ministerial No. 48, de marzo de 1992, pone en vigor el documento de las BPC² en Cuba elaborado en ese año, revisado en 1995 y actualizado en el 2000. El objetivo es focalizar los esfuerzos y el éxito con estudios de mejor calidad.

Al identificar, clasificar y cuantificar las principales deficiencias detectadas durante el proceso de la evaluación clínica se muestra en la Tabla 5 su comportamiento, según las categorías establecidas, donde se destacan las inherentes a la Información del medicamento (583) (hoja informativa o literatura para médicos y literatura interior o

prospecto) en los productos de la categoría D, 63% (435). Incluyen desde la ausencia total de la información, hasta la desactualización de la misma. Las deficiencias relacionadas con los resultados de estudios clínicos que avalen seguridad y eficacia y la falta de documentación clínica, son más frecuentes en los productos de las categorías A y C, en la que alcanzan aproximadamente el 90%. Otros errores comunes para estas categorías incluyen la presentación de igual documentación en expedientes con idéntico principio activo, en diferentes formas farmacéuticas; la documentación con ensayos clínicos sobre prin-

cipios aislados en una asociación; la no presentación de ensayos clínicos que avalen todas las indicaciones solicitadas y la ausencia de estudios de Bioequivalencia en productos en los que resulta imprescindible.

Principales deficiencias	Categoría						Total	
	A		C		D			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Insuficiente información clínica que avale eficacia y seguridad	2	6,6	25	83,3	3	10,0	30	5,1
Resultados incompletos, problemas de diseño en la evaluación clínica	9	25,0	23	63,8	4	11,1	36	6,1
Falta de compatibilidad entre la información administrativa y la información del medicamento	0	0	8	21,6	29	78,4	37	6,9
Falta de información del medicamento	4	8,8	19	42,2	22	48,8	45	7,7
Deficiencias en la información del medicamento (HI y LI)	5	1,1	50	11,5	380	87,4	435	74,6
TOTAL	20	3,4	125	21,4	438	75,1	583	100

Tabla 5. Principales deficiencias en la evaluación clínica a trámites de registro según categoría del producto. CECMED. 1995-2000.

Las deficiencias en los ensayos clínicos se muestran en la Tabla 6, según la fase de desarrollo del producto. Las 269 deficiencias detectadas, inciden mayoritariamente en los estudios de fase I y II en un 36,8 y 39,7%, respectivamente. La agrupación y clasificación de los errores detectados en las evaluaciones, resultó complejo, ya que las deficiencias metodológicas en el diseño de un protocolo traen aparejado generalmente otros problemas técnicos, logísticos y/o administrativos; por esta razón la frecuencia de aparición de los errores, oscila en la mayoría de los grupos clasificados entre el 11,1 y el 18,5%. Esta identificación permite hacer consideraciones sobre la necesidad de que productores e investigadores conozcan con profundidad, no solo de las posibles bondades o defectos del producto en investigación, sino de

las normativas y regulaciones que rigen el desarrollo de un medicamento, para evitar pérdida de tiempo y de recursos.

Principales deficiencias	Fase						Total	
	I		II		III			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Ausencia del dictamen del CER	11	34,3	16	50,0	5	15,2	32	11,8
Información químico-farmacéutica y biológica deficiente	26	56,5	12	26,1	8	17,4	46	17,1
Ausencia de justificación científica para la realización del estudio	5	25,0	8	40,0	7	35,0	20	7,4
Problemas metodológicos con el diseño del estudio	15	30,0	24	48,0	11	22,0	50	18,6
Deficiencias en los aspectos logísticos	15	33,3	21	46,7	9	20,0	45	16,7
Falta de justificación de la dosis. Protocolo incompatible con la fase de estudio	15	31,3	17	35,4	16	33,3	48	17,8
Graves deficiencias en el protocolo que invalidan su evaluación	12	42,9	9	32,1	7	25,0	28	10,4
TOTAL	99	36,8	107	39,7	63	23,4	269	100

Tabla 6. Deficiencias en la evaluación clínica de trámites de ensayo clínico según fase. CECMED. 1995-2000.

Las insuficiencias detectadas posibilitan la identificación de aspectos generales que limitan, en parte, el desarrollo de los ensayos clínicos; estos incluyen desde la falta de cultura acerca de la temática y su contexto nacional e internacional; la infraestructura y sistema organizativo insuficiente para el desarrollo de la actividad, la falta de idoneidad y preparación del personal involucrado en la planificación y ejecución de ensayos clínicos, hasta la necesidad de control y evaluación del Sistema Metodológico para el desarrollo de la investigación clínica.

La valoración de los logros con el trabajo realizado se refleja

en la relación entre los trámites concluidos de inscripción, renovación y modificación y la realización de ensayos clínicos previa a la solicitud del trámite, en la etapa evaluada. Se concluyeron 57 trámites donde las inscripciones ocupan el 38,5% y los productos biológicos el 66,2%. Este comportamiento se corresponde con lo que se ha descrito en las tablas anteriores.

Los documentos normativos mencionados en este trabajo constituyen en la actualidad manuales de consulta para el trabajo diario de todos los profesionales vinculados a esta actividad.

CONCLUSIONES

- Se caracteriza y cuantifica el trabajo realizado en el CECMED en cuanto a la actividad de evaluación clínica, en el período de 1995 a 2000, a los diferentes tipos de solicitudes.
 - Se describe y analiza cronológicamente la evolución de las normativas que constituyen el ámbito regulador nacional para el desarrollo de la actividad de evaluación clínica.
 - Se identifican y cuantifican las principales deficiencias detectadas en el proceso de evaluación clínica, para los trámites de registro y de ensayos clínicos.
 - Las deficiencias detectadas en la evaluación clínica a los trámites de ensayo clínico, posibilitan dimensionar aspectos generales y particulares que limitan el desarrollo de los mismos y permiten incidir en la solución de las mismas (regulaciones, docencia, asesorías, entre otras acciones).
 - Se identifica como un logro, el trabajo realizado en las asesorías de investigación, por el incremento y lo que ha traído aparejado como reconocimiento a la institución y sus especialistas.
 - Se valora cualitativamente lo que representa contar con un contexto normativo y regulador que permita a los productores e investigadores desarrollar una estrategia adecuada para la etapa de la investigación clínica durante el desarrollo de un medicamento, así como lo que significa en términos de confianza, credibilidad y racionalidad, al momento de efectuar el registro de un medicamento en el país y en el extranjero.

RECOMENDACIONES

- Se propone la realización de actividades científico-técnicas para la divulgación, promoción y extensión de la política de calidad en la investigación clínica, lo que permitirá a los centros productores e instituciones de la Industria Biofarmacéutica, desarrollar y evaluar medicamentos genéricos y novedosos, con el rigor científico requerido en el país.

BIBLIOGRAFÍA

1. CPMP/efficacy working party: *Guidelines on the Efficacy of medicinal products for human use*. 1995/1996. Ed. Ergon S.A., ISBN 84 86 754 92 5. Madrid, 1996.
2. CECMED: *Resolución Ministerial No. 165/ 2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba*. MINSAP. Ciudad de La Habana, pp. 47-48, 2000.
3. *Guía ICH Tripartita y Armonizada para la Buena Práctica Clínica*. (BPC). Biomedical Systems.
4. *El medicamento I+D. Investigación Clínica No. 2*, Barcelona, 1997.
5. *New printing of Revised April 1, 1998 Code of Federal Regulations*. Good Clinical Practice. Parts 50, 54, 56, 312, 314 Plus ICH Guidelines as adopted by the FDA. RegStart. Building Better Researchers. USA, 1998.
6. *Normas sobre Medicamentos de la Comunidad Europea*. Directrices sobre calidad, seguridad y eficacia de los Medicamentos de Uso Humano, Vol. III, Bruselas, 1991.
7. Pocock, S. J.: *Clinical Trials. A Practical Approach*, Ed. John Wiley and Sons. Ltd. ISBN 0 47 190 155 5, London, 1991.
8. ICH. Harmonised Tripartite Guideline. Stability Testing of New Drug Substances and Products Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 27 October 1993 by the ICH Steering Committee.
9. FDA. Guidance Concerning Demonstration of Comparability of Human Biological Products, Including Therapeutic

- Biotechnology-derived Products. CDER. CBER. USA, 1996.
10. EMEA. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Note for Guidance on Clinical evaluation of New Vaccines. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). London, 1998.
 11. Orta, S. D.; Celeste Sánchez y C. González: *Regulación 18-99. Requerimientos para Estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia*. CECMED, 1998, pp. 2-8.
 12. Orta, S. D., C. Sánchez, R. Pérez y B. Sánchez: *Regulación 21- 2000. Requisitos de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos*. República de Cuba. MINSAP, CECMED, Ciudad de La Habana. Ed.: 1992 y 2000, pp. 1-10.
 13. Orta, S. D. y Grethel Ortega: *Regulación 26/2000. "Requerimientos para Manejo y Uso de los Productos"* en *Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las partes*. MINSAP, CECMED, Ciudad de La Habana. Ed. 1994 y 2000, pp. 1-7.
 14. Orta, S. D. y otros: *Regulación 27/ 2000. Requerimientos para Ensayos Clínicos Fase I y II con Productos en Investigación Nacionales destinados al Tratamiento de Cáncer y SIDA*. MINSAP, CECMED, Ciudad de La Habana, 2000, pp. 1-6.
 15. R., Pérez; Celeste Sánchez: *Reglamento para el registro sanitario de medicamentos de uso humano*. MINSAP, 2da y 3ra Edición. Ciudad de La Habana, 1995 y 2000, pp. 8; 16.
 16. Sánchez, C., R. Pérez y S. D. Orta: *Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano*. República de Cuba, CECMED, Ciudad de La Habana. Ed. 1996, 1998 y 2000, pp. 21-27.
 17. Pérez, R. y C. Sánchez: *Regulación No.14.98. Requerimientos para Textos de Materiales de Envase Impresos e Información en Medicamentos de Uso Humano de Producción Nacional*. CECMED. Ciudad de La Habana, pp. 11; 23-42, 1998.

Movimiento Nacional del Fórum de Ciencia y Técnica. Mención en el Evento Provincial de Ciudad de La Habana

PERFECCIONAMIENTO DE LA EVALUACIÓN DE RECEPCIÓN PARA LAS SOLICITUDES DE AUTORIZACIÓN Y MODIFICACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

*Lic. Juliette Escoto,
Dra. S. Deybis Orta,
Lic. Dayanira Ortega,
Lic. Yasmiany Pérez
y Lic. Grethel Ortega*

Centro para el Control Estatal
de la Calidad de los Medicamentos

RESUMEN

Un ensayo clínico constituye una investigación en seres humanos (voluntarios sanos/pacientes), dirigida a descubrir o verificar los efectos terapéuticos, farmacológicos, ya sean farmacodinámicos o farmacocinéticos e identificar eventos adversos al producto en investigación, para determinar su seguridad, eficacia y posible autorización de comercialización. El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), como Autoridad Reguladora, tiene entre sus funciones evaluar y autorizar la realización de los ensayos clínicos en el país para garantizar protección, derechos y beneficios de los sujetos involucrados en los ensayos. El desarrollo de la Industria Biofarmacéutica ha implicado un incremento en este tipo de estudio y por tanto el perfeccionamiento de su sistema regulatorio. Para ello fueron aplicadas nuevas estrategias desde la etapa de recepción, con el objetivo de evaluar el nivel de completamiento de la información que se presenta para la solicitud de autorización o modificación de Ensayos Clínicos (AEC) y su repercusión en la agilidad con que se concluye el trámite. Se implementó la autoevaluación de la documentación por los promotores, previo a la solicitud del AEC. Se comprobó la elevación del nivel de completamiento de la información, su influencia en el proceso de evaluación integral y la rapidez de la conclusión de los trámites. Se recomendó incorporar en el proceso de evaluación de recepción los aspectos que fueron encontrados como deficientes en este trabajo.

INTRODUCCIÓN

Con el desarrollo acelerado de la Industria Farmacéutica y Biotecnológica en las dos últimas décadas, se creó en 1989 el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), con el propósito de centralizar, unificar y desarrollar las actividades de control en su carácter de Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM), así como, la misión de representar al Estado cubano en la protección de la salud de la población, mediante la regulación y el control de las actividades relacionadas con la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, como se establece en la Política Farmacéutica Nacional.¹

Un ensayo clínico constituye una investigación en seres humanos (voluntarios sanos/pacientes), dirigida a descubrir o verificar los efectos terapéuticos, farmacológicos, ya sean farmacodinámicos o farmacocinéticos e identificar eventos adversos al producto en investigación, para determinar su seguridad, eficacia y posible autorización de comercialización.² Se considera por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otras agencias y organismos reguladores de medicamentos en el ámbito internacional^{3, 4, 5, 6} que legalmente los ensayos clínicos deben iniciarse y realizarse solo después de la aprobación por la ARM y de acuerdo a la Declaración de Helsinki.

Los aspectos normativos en la evaluación clínica están relacionados con la documentación que se presenta para la solicitud de los trámites de Registro⁷ y con la planificación, ejecución, conducción y evaluación de los ensayos clínicos, como se regula en los Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos.⁸

Existen lineamientos, pautas, regulaciones y consideraciones generales sobre los ensayos clínicos, atendiendo a su planificación y diseño, incluyéndole manejo estadístico, aspecto relacionado con la estrategia de la evaluación clínica de los productos, el suministro del medicamento en investigación, las Buenas Prácticas Clínicas (BPC).⁹

En la estructura funcional y organizativa del CECMED, se cuenta con el Departamento de Secretaría, Archivo y Estadísticas, encargado de la evaluación preliminar técnico-administrativa que se realiza a la documentación que se presenta para la solicitud de los diferentes trámites. Por la importancia, relevan-

cia y significación que tiene la autorización y modificación de ensayos clínicos en el proceso de desarrollo de un medicamento, y el mencionado ascenso en el número de trámites, fueron aplicadas nuevas estrategias desde la etapa de evaluación de recepción de la documentación; esto implicó la cuantificación de actividades, la identificación de deficiencias y la búsqueda de soluciones, como el diseño e implantación de formularios para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos que proporcionan la agilidad y calidad con que se concluye el trámite. Toda esta actividad realizada en el período de 2 años ha requerido de dedicación, esfuerzo y organización para obtener los resultados que se plantean en este trabajo. Siendo sus objetivos los siguientes:

- ↳ Evaluar el nivel de completamiento de la información que se presenta para la Solicitud de Autorización o Modificación de Ensayos Clínicos (AEC) y su repercusión en la agilidad con que se concluye el trámite, luego de la aplicación de nuevos formularios para la solicitud de estos trámites.
- ↳ Evaluar el comportamiento de las solicitudes de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos en el período comprendido entre 1995 y el 2002, caracterizando los trámites realizados según variables afines, tales como: tipo de producto, categorías y fases.
- ↳ Revisar las principales deficiencias detectadas en el proceso de evaluación clínica de los diferentes trámites y analizarlas en el contexto de la evaluación de recepción.
- ↳ Diseñar los formularios para las solicitudes de AEC y Modificación de AEC.
- ↳ Comparar el comportamiento de los tiempos reales utilizados para la evaluación integral de la información (químico-farmacéutico-biológica, preclínica y clínica), presentada para los trámites de ensayos clínicos y el número de veces que se presenta el mismo trámite (por completamiento de la documentación) en el año 2001 y el primer semestre del año 2002, luego de la aplicación de los formularios.
- ↳ Conocer el funcionamiento y ventajas que reporta el uso del formulario para las solicitudes de AEC y modificación de AEC.

MATERIALES Y MÉTODOS

La ejecución de este trabajo, se concibió en tres etapas, la *primera* que incluyó:

1. Revisión bibliográfica de los criterios internacionales existentes en cuanto a la documentación necesaria relacionada con las Solicitudes de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos (AEC y MOD) y los nacionales, incluyendo los Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos, establecidos en el CECMED (Reg. No. 21-2002) y las Buenas Prácticas Clínicas (Reg. 165-2000), para conocer el alcance y base legal existente.
2. Revisión de la documentación generada en el proceso de evaluación clínica, con una evaluación de recepción y evaluación clínica integral de forma retrospectiva, incluyendo los registros oficiales del CECMED, los expedientes de los ensayos clínicos autorizados y modificados en los últimos 7 años (1995-2001) y durante los 5 primeros meses del año 2002, con el propósito de analizar las principales deficiencias relacionadas con la evaluación clínica integral de los ensayos clínicos autorizados y modificados.
3. Se clasificó y caracterizó la información según diferentes variables asociadas al trámite: fase, categoría, tipo de producto.

La *segunda* en la que se realizó la recopilación de la información y datos estadísticos sobre:

1. El número de veces que se evalúa el mismo trámite, lo que está dado por la necesidad de solicitar al promotor información adicional para el completamiento de la documentación (CD).
2. El cálculo del tiempo promedio de evaluación de estos trámites para el año 2001 y 1er semestre del año 2002.
3. Se revisaron detalladamente listas de chequeo anteriormente empleadas para la evaluación de recepción de los trámites de ensayos clínicos (anexo I y II) del año 2001 y primer semestre del año 2002, para detectar el nivel de información que se brindaba al realizar evaluación de recepción.

La *tercera* etapa donde se establece y evalúa el funcionamiento de los formularios, de manera tal, que:

1. Se diseñaron los formularios para las solicitudes de autorización y modificación de ensayos clínicos (anexos III y IV), que incluyeron aspectos fundamentales de la revisión bibliográfica, la experiencia anterior con las listas de chequeo y la de los evaluadores que trabajaron con esta temática. Se circularon y comentaron por los especialistas de diferentes instituciones (CIGB, CIM, Finlay, BIOCEN, CPN, CENCEC).
2. Se implementó la utilización de los formularios con los centros promotores vinculados a la actividad de ensayos clínicos, y el Centro Coordinador de Ensayos Clínicos, haciendo énfasis en el correcto llenado de los mismos a partir de enero del 2002.
3. Se realizó un análisis detallado, de las fechas de comienzo y conclusión de estos trámites para conocer el tiempo que transcurre en la evaluación clínica integral de los diferentes trámites hasta la autorización de los mismos (anexos V y VI), antes y después de la implantación de los formularios.

Una parte de la información recogida fue obtenida de la base de datos de Ensayos Clínicos EPIINFO con soporte MS DOS y el resto con la revisión manual de los documentos referidos. Los resultados obtenidos se exponen en forma de tablas y gráficos para su mejor comprensión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1 Comportamiento de las solicitudes de autorización y modificación de ensayos clínicos en el periodo comprendido entre 1995 y el 2002

La evaluación clínica en todos los casos, requiere no solo de la aplicación de los conocimientos, el manejo del marco normativo nacional e internacional, la realización de revisiones bibliográficas actualizadas y el cumplimiento de los aspectos técnico-metodológicos y procedimientos establecidos para su realización, sino que además lleva implícito el análisis con profundidad y

detalle de los resultados obtenidos y la experiencia, juicio y decisión de los evaluadores con el fin de emitir dictámenes que permitan en un caso garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos que consume nuestra población, y en otro proteger adecuadamente los derechos y el bienestar de los sujetos que se involucran en los estudios clínicos.

Los resultados de la revisión y análisis efectuado están referidos a la totalidad de los trámites de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos (AEC) y Modificación de Ensayos Clínicos (MOD AEC) en el período que se analiza.

Una valoración cuantitativa del trabajo realizado durante el periodo objeto de análisis, se muestra en la Tabla 1 donde se destaca el incremento en el tiempo de las solicitudes de aprobación de Ensayos Clínicos; estas se han duplicado en el transcurso de 5 años, desde 15 en 1995, hasta alcanzar la cifra de 30 en el 2000. El número mayor de aprobaciones realizadas en todos los casos corresponde a las autorizaciones de inicio de ensayos clínicos, lo cual es un comportamiento lógico por presentarse mayor cantidad de dichas solicitudes.

Los trámites de AEC y MOD AEC disminuyeron su aprobación en 1999 (10 y 6, respectivamente) sin una justificación particular, aunque es factible considerar que este decremento puede obedecer al compás de espera necesario, en la estrategia de evaluación clínica de los productos en investigación, cuando un grupo determinado de estos se encuentra en la etapa de desarrollo. De igual forma debe destacarse el notable incremento en las autorizaciones y modificaciones a ensayos clínicos emitidas en solo 5 meses del año 2002 (20), los que casi se igualan a los trámites concluidos en el año 2001 (29), y denota el comportamiento de forma ascendente.

Dadas las características y peculiaridades de los productos farmacéuticos, se establecen diferenciaciones en los mismos que permiten su clasificación; para este estudio se definieron tres grandes grupos: productos biológicos, productos naturales y medicamentos.

El volumen de productos biológicos es elevado, con 144 trámites (76,2%), esta cifra lleva implícita la complejidad y novedad de muchos de los productos biológicos que se encuentran en la actualidad en desarrollo. Por lo tanto obliga a trabajar en la

Trámites	Años								Total	
	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	No.	%
AEC	14	17	22	20	10	22	21	17	143	75,7
MOD. AEC	1	4	4	12	6	8	8	3	46	24,3
TOTAL	15	21	26	32	16	30	29	20	189	100

Legenda: AEC: Autorización de inicio de ensayo clínico.

MOD AEC: Modificación ensayos clínicos autorizados.

Tabla 1. Comportamiento de las aprobaciones de inicio y modificaciones de ensayos clínicos. 1995-2002.

preparación y entrenamiento para garantizar profesionales capacitados, la organización y realización de actividades científico-técnicas para divulgación, promoción y extensión de la política de calidad en la investigación clínica y la presentación y publicación de resultados de estudios clínicos en el ámbito nacional e internacional, aplicando cada una de las normativas y regulaciones desarrolladas al respecto, para que los centros productores e instituciones desarrollen y evalúen los productos, inclusive los más novedosos, con el rigor científico requerido y posibilita brindar la experiencia para apoyar la actividad de investigación clínica en el país.

Una situación particular ocurre con los productos naturales cuyos 15 trámites representan el 7,9% de las autorizaciones realizadas. Existe en la actualidad internacional, un auge en la aplicación de productos naturales con diferentes perfiles terapéuticos y en especial de los homeopáticos y fitoterapéuticos; los que tienen un reconocimiento establecido por su larga historia de uso en la medicina tradicional y que, aunque requieren de consideraciones especiales para su evaluación clínica, en sentido general se le aplican principios similares al resto de los medicamentos.

El comportamiento de las evaluaciones está en correspondencia con la fase por la que transita el producto en investigación y la categoría a que pertenece, según el grado de novedad de la sustancia. El hecho de que la mayoría de las evaluaciones se encuentren en los estudios de fase II (83) y

fase I (56), así como, que el 57,1% (108) y el 32,2% (61) pertenezcan a las Categorías A y C, respectivamente, se corresponde

fielmente con la realidad de la estrategia de evaluación clínica que siguen los productos en investigación de la Industria Biotecnológica y Farmacéutica en nuestro país; la que se encuentra en pleno desarrollo de nuevas moléculas y en la búsqueda incesante de nuevas soluciones a los problemas de salud del Sistema Nacional de Salud.

El trámite de las modificaciones a los ensayos clínicos autorizados requiere un tratamiento independiente, por cuanto este se ha ido realizando y estructurando en el CECMED, a través del tiempo y no es hasta el año 2000 que se regula con respecto a sus aspectos metodológicos y administrativos en los Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos (8). Las cifras de 18; 17 y 11 para las fases I, II y III, respectivamente, implican que aproximadamente la tercera parte de los estudios clínicos autorizados sufren alguna modificación durante su período de ejecución, lo que puede obedecer a diversas causas que se explican en el desarrollo del acápite en que se describen las deficiencias en la documentación.

2 Valoración de las principales deficiencias detectadas en el proceso de evaluación clínica integral y la evaluación de recepción

Otro de los objetivos de este trabajo consistió en identificar, clasificar y cuantificar las principales deficiencias detectadas durante el proceso de la evaluación clínica de las solicitudes de trámites de Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos y Modificación de Ensayos Clínicos.

La revisión de las evaluaciones realizadas a la documentación presentada en los 189 trámites aprobados (AEC, MOD AEC) incluyó un análisis exhaustivo de diferentes fuentes. En la Tabla 2 se resumen las deficiencias detectadas en el proceso de evaluación, donde se clasifican las diferentes problemáticas identificadas durante el proceso de evaluación clínica, según la fase de desarrollo del producto.

La agrupación y clasificación de los errores detectados en las evaluaciones, resultó compleja, teniendo en consideración que las deficiencias metodológicas en el diseño de un protocolo traen

aparejado generalmente otros problemas técnicos, logísticos y/o administrativos; por esta razón la frecuencia de aparición de los errores, oscila con alguna uniformidad entre los valores de 7,2 a 18,6% en los grupos clasificados.

Principales deficiencias	Fase						Total	
	I		II		III			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Deficiencias en el certificado y dictamen del CEIC/CER	16	12,9	18	14,5	7	8,3	41	12,3
Información químico-farmacéutica y biológica deficiente	30	24,2	19	15,3	10	11,9	59	17,8
Ausencia de justificación científica para la realización del estudio	8	6,4	9	7,3	7	8,3	24	7,2
Problemas metodológicos con el diseño del estudio	22	17,7	26	21,0	13	15,5	61	18,4
Deficiencias en los aspectos logísticos	15	12,1	24	19,3	18	21,4	57	17,2
Falta de justificación de la dosis. Protocolo incompatible con la fase de estudio	21	16,9	19	15,3	22	26,2	62	18,6
Graves deficiencias en el protocolo que invalidan su evaluación y originan rechazo o cancelación del trámite	12	9,7	9	7,3	7	8,3	28	8,4
TOTAL	124	37,3	124	37,3	84	25,3	332	100

Tabla 2. Deficiencia en la evaluación clínica de los trámites de ensayo clínico según fase del estudio. 1995-2001.

La distribución de las 332 deficiencias detectadas, incide similarmente en los estudios de fase I y II en el 37,3%, respectivamente, de las evaluaciones realizadas. Una mención independiente por la relevancia y significación que tiene una inadecuada justificación científica que avale la realización de los estudios (7,2%) e incluso la presencia de graves deficiencias que impidan evaluar el protocolo (8,4%), se presentaron con mayor frecuen-

cia en los estudios de fase I y II. Esto obliga a realizar consideraciones sobre la necesidad de que algunos productores e investigadores conozcan con profundidad, no solo de las posibles bondades o defectos del producto en investigación, sino de las normativas y regulaciones que rigen el desarrollo de un medicamento, para evitar de esta forma la pérdida de tiempo y de recursos.

Otra de las deficiencias más frecuentes en casi la quinta parte de los ensayos clínicos evaluados es la presentación de la información químico-farmacéutica y biológica deficiente, lo que es mayor en las fases I y II con un 24,2 y 15,3%, respectivamente. Consideramos en estos acápites los aspectos más generales que incluyen deficiencias en los estudios de estabilidad, especificaciones de calidad de la formulación en estudio incompletas, caracterización inadecuada del producto en investigación, entre otras; es obvio que en las fases más avanzadas de la que los productores conozcan y se preparen desde el inicio del desarrollo del producto para dar solución a estos problemas.

Después de analizar los datos expuestos en la tabla anterior podemos determinar que el 45,7% de las deficiencias encontradas durante el proceso de evaluación integral pudieron haber sido detectadas en la evaluación de recepción, entre estas se destacan deficiencias en la Información Químico-Farmacéutica y Biológica (17,8%), en el Certificado y Dictamen de los Comités de Ética (12,3%), en el protocolo que invalidan su evaluación y originan rechazo o cancelación del trámite (8,4%) y la ausencia de justificación científica para la realización del estudio (7,2%).

Luego de realizar el análisis de las principales deficiencias detectadas en los trámites de referencia entendemos que muchos de ellos pudieron ser detectados en la evaluación de recepción y por consiguiente ser rechazados antes de llegar a una evaluación integral por parte de las subdirecciones; esto traería consigo una disminución en las solicitudes de completamiento de información y una consiguiente disminución de tiempo de evaluación, lo que facilitaría los trámites para un posterior registro y con ello la posibilidad de poner en el mercado especialidades farmacéuticas que garanticen calidad, seguridad y eficacia.

3 Diseño e implantación de los formularios para las solicitudes de autorización y modificación de ensayos clínicos

Según fue descrito en nuestros objetivos y planificado en la metodología de este trabajo, a finales del 2001 se diseñaron los formularios para las solicitudes de autorización y modificación de Ensayos Clínicos y se ejecutaron, en el primer semestre de este año, mediante entrega personal a promotores y solicitantes de los diferentes trámites de ensayos clínicos, para garantizar la calidad y un nivel elevado de completamiento en la documentación que se presenta al CECMED.

Estos surgen a partir de la identificación de las deficiencias detectadas que fueron descritas en el acápite anterior, la necesidad de perfeccionar el sistema regulador y el proceso evaluativo existente, con nuevas estrategias aplicadas desde la etapa de evaluación de recepción. En los formularios se recoge información sobre los aspectos fundamentales a cumplimentar sobre la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos que se regula en los requisitos emitidos a tal efecto, en la Regulación No. 21/2000 (8) y procedimientos administrativos aplicados. La entrega a los promotores se realiza antes de presentar al CECMED la solicitud de trámite, con el fin de garantizar que se efectúe una autoevaluación de la documentación y el contenido de la información a presentar por los solicitantes; de esta manera, no solo se eleva el nivel de completamiento en la documentación requerida, sino que contribuye a incrementar el grado de conocimiento y manejo que debe poseer el promotor sobre la información necesaria para estas solicitudes.

De manera general ambos formularios constan de una primera parte donde se deben reflejar datos generales del producto, del ensayo y del centro productor con el fin de propiciar una visión general al evaluador sobre las características del estudio, el producto y el promotor, aspectos fundamentales antes de iniciar la evaluación de recepción, e incluso la evaluación clínica integral de cualquier estudio.

En el caso del formulario de solicitudes de autorización de ensayos clínicos consta de una segunda parte donde se dan a conocer los documentos que deben acompañar al expediente y las partes de que consta: estas son desglosadas posteriormente

en los requisitos que se deben cumplir para cada una de ellas, teniendo en cuenta la fase del ensayo.

Su formato está concebido en forma de una tabla en la que se dispone de una columna para que el solicitante declare la existencia de la información referida y en una segunda columna, se realiza el chequeo de la misma por parte del evaluador. Existe una tercera columna donde el solicitante especifica la ubicación de la información solicitada, dentro del expediente y una última para las observaciones al respecto.

Como apoyo normativo, para el solicitante, al final del formulario, se describe una relación de documentos de carácter regulador que deben consultar los promotores al confeccionar el expediente para estas solicitudes. Con respecto al formulario para las solicitudes de modificación de EC, la segunda parte contiene información sobre la documentación a presentar para este trámite, según los requisitos vigentes y conforme el tipo de modificación que se pretende. Su formato y requerimientos para su llenado son similares a los de solicitud de autorización.

Resulta evidente que el manejo y llenado correcto de estos Formularios, traerá consigo a mediano plazo, el cumplimiento sistemático de las Buenas Prácticas Clínicas en las diferentes instituciones involucradas con el desarrollo de esta actividad, así como el nivel de cumplimiento de las responsabilidades de las partes (comités de ética, promotores, investigadores, monitores, instituciones) y el nivel de conocimiento acerca de la temática en el contexto.

4 Evaluación del comportamiento del Completamiento de Documentación (CD) y tiempos reales de obtención de la Autorización y/o Modificación de los Ensayos Clínicos

Para darle respuesta a este objetivo, se definió como CD a la información que se recibe en respuesta a la solicitud de información adicional que se genera en el proceso de evaluación integral (químico-farmacéutico-biológica, preclínica y clínica), de los trámites de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos, y de Vueltas al número de veces que se presenta dicha documentación para concluir cada uno de los trámites en curso.

Se considera un aspecto importante en este trabajo el conocimiento y estado de la situación actual con respecto al elevado

número de solicitudes de trámites de ensayos clínicos que se han realizado entre el 2001 y la actualidad.

En el período estudiado fueron evaluados un total de 104 trámites, de los cuales 47, casi la mitad (45,2%), correspondieron a completamiento de documentación (CD) (en respuesta a la solicitud de información adicional, por insuficiencias, errores o ausencia de información en la documentación presentada), lo que es una cifra considerablemente alta, por la implicación que tiene en el desarrollo del producto. De estos 47 CD, 44 corresponden al año 2001 y solo 3 se incluyen en el semestre evaluado del año 2002. Es significativo que en el 2do semestre del año 2001 se evaluaron 61 trámites y 32 de ellos son de CD, lo que implica que todas las solicitudes de AEC y MOD (29), requirieron de información adicional. En general para el año 2001 los resultados confirman que una gran parte del volumen de trámites evaluados fue producida por la necesidad de hacer varias veces el mismo trámite.

En el primer semestre del 2002 los resultados se comportaron de forma diferente, puesto que de 16 trámites evaluados solamente 3 corresponden a CD. Esta disminución fue dada luego de la implantación de los formularios para las solicitudes de AEC y modificación de AEC, lo que demuestra en primera instancia, que su aplicación ha servido para elevar el nivel de completamiento y la calidad de la documentación presentada para estos trámites. Para hacer más comprensible y evidente el análisis de esta información abordada anteriormente, fue desglosada y tabulada desde 2 puntos de vista diferentes. En la Tabla 3 se muestra la distribución de los CD evaluados según el tipo de trámites y por semestres.

Trámite	2001 (1er semestre)			2001 (2do semestre)			2002 (1er semestre)	
	Total	CD1	CD2	Total	CD1	CD2	Total	CD1
AEC	11	11	1	24	24	3	8	2
MOD	4	0	0	5	3	2	5	1
TOTAL	15	11	1	29	27	5	13	3

Tabla 3. Distribución de los completamientos de documentación evaluados según tipo de trámite 2001 y 1er semestre 2002.

En el primer semestre del año 2001 todas las solicitudes de AEC (11) necesitaron de información adicional en una primera vuelta, de las cuales una se evaluó por segunda vez. En el segundo semestre del mismo año los resultados fueron más críticos puesto que todos los AEC (24) necesitaron de información adicional para ser evaluados de nuevo y en este caso 3 de ellos fueron evaluados por segunda vez. Para el caso de las modificaciones de EC, de 5 presentadas en ese semestre, en 3 de ellas se necesitó de información adicional en una primera vuelta, de las cuales 2 se evaluaron por segunda vez.

Se observa además que de 29 trámites evaluados en el 2do semestre del 2001, en 27 de ellos se necesitó de información adicional en una primera vuelta, de los cuales a 5 se les solicitó en segunda vuelta la necesidad de completamiento de documentación, lo que hace un total de 32 CD; por ello podemos afirmar que para ese semestre el número de CD evaluados fue mayor que el resto de los trámites.

Con respecto al 1er semestre del año 2002 los resultados se comportaron de forma diferente, de un total de 13 solicitudes solamente en 3 casos se necesitó de información adicional en una primera vuelta y en ninguno de los casos fue necesario un segundo CD. Estos resultados confirman las ventajas y positividad del uso y la implantación de los formularios.

Otro modo de analizar los datos obtenidos implica agrupar los trámites de manera tal que sea evidente su comportamiento en función del momento en que se inicia y se concluye, así se clasificó en los iniciados y concluidos en el 2001, los iniciados en el 2001 y concluidos en el 2002 y los que se iniciaron y concluyeron en el 2002. Esto se muestra en la Tabla 4, donde se observa que de las 18 solicitudes presentadas y autorizadas en el 2001 (11 AEC y 7 MOD AEC), todas requirieron al menos una vez de solicitudes de información adicional, no siendo así para el caso de las MOD AEC, que de las 7 autorizadas en el 2002, solo una precisó completamiento de documentación. Para el caso de los 12 trámites de AEC que se presentaron en el 2001 y se autorizaron en el 2002, en todos los casos se requirió información adicional, al menos una vez.

Años	Total de trámites aprobados		Trámites						
			AEC			MOD AEC			TOTAL
	AEC	MOD AEC	CD1	CD2	SIN CD	CD1	CD2	SIN CD	
2001-2001	11	7	11	1	0	1	1	6	20
2001-2002	12	0	12	1	0	0	0	0	13
2002-2002	7	4	2	0	5	1	0	3	11
TOTAL	30	11	25	2	5	2	1	9	44

Tabla 4. Evaluación de completamiento de documentación para trámites de autorización y modificación de ensayos clínicos 2001-2002.

Un salto cualitativo en la evaluación de la documentación presentada para estos trámites se observa en el año 2002, donde puede apreciarse una considerable disminución en las solicitudes de completamiento de documentación, de 7 trámites de AEC solicitados y aprobados en dicho año a solo 2 se les solicitó información adicional, en el resto (5) no fue necesaria información adicional, para el caso de las MOD AEC se aprobaron 4 y de ellas 3 sin solicitud de completamiento de documentación

Es claro que el elevado número de vueltas que da el trámite con cada completamiento de documentación que responde a la solicitud de información adicional, conspira negativamente con el tiempo que demora el ensayo clínico en obtener la autorización para su inicio o para la modificación y se evidencia al observar los tiempos promedios que se describen para las solicitudes de AEC de los trámites que entraron y se aprobaron en el año 2001, el tiempo promedio de evaluación fue de 6 meses y para las modificaciones de AEC fue 2,7 meses; esto sobrepasa el tiempo que se establece para la evaluación de estos trámites que es de 2 meses. En el caso de los que se solicitaron en el 2001 y fueron aprobados en el 2002 se puede apreciar una pequeña disminución de los tiempos promedios de evaluación; es de señalar que estos se recibieron a finales del año 2001.

En relación con las solicitudes recibidas y aprobadas en el primer semestre del año en curso se presenta una notable disminución de los tiempos promedios, como puede observarse el tiempo de demora en la aprobación de estas solicitudes se en-

cuentra dentro de los tiempos establecidos para estos trámites (1,5 y 1,8 meses, respectivamente).

5 Impacto de la utilización de formularios para las solicitudes de AEC y modificación en la evaluación de recepción

La descripción de los resultados y el análisis realizado hasta el momento, permite aseverar una valoración satisfactoria sobre el diseño e implementación de los formularios para la solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos; para dar respuesta cualitativa a esta interrogante se aplicaron encuestas a los especialistas de los centros promotores (CIGB, CIM, Instituto Finlay, CENCEC) encargados de la preparación de la documentación que se presenta en la que en el 100% de los casos consideró que le ha sido de utilidad el uso de los formularios, que su contenido es asequible, que su aplicación favorece la preparación del protocolo y que el uso del mismo contribuye a disminuir los errores en la documentación.

Estos criterios permiten considerar que el Perfeccionamiento del Sistema de Evaluación de Recepción, con la aplicación de estos formularios es muy válido, además, debe incluirse en la valoración el hecho de que ayuda a los productores e investigadores, a elaborar la documentación para los diferentes trámites de ensayos clínicos con el mayor grado de completamiento y conforme a lo establecido en el Sistema Regulatorio y normativo vigente, hecho que repercute favorablemente en la calidad de la información presentada, la rapidez que se puede lograr en la evaluación de recepción, el nivel de profundidad y complejidad en la evaluación clínica integral y la agilidad que adquiere el proceso de evaluación.

CONCLUSIONES

- Se caracterizaron los trámites según tipo de productos, la mayoría correspondió a biológicos (144); en relación con la categoría de los productos el número mayor se encontró en las categorías más novedosas A y C (108 y 61, respectivamente) en correspondencia con el desarrollo de la Industria Biofarmacéutica.

Se clasificó también conforme a las fases por las que transitan los ensayos clínicos autorizados.

- Se identificaron las principales deficiencias detectadas en el proceso de evaluación clínica integral y se comprobó que un por ciento considerable (45,7%) pudieron ser detectadas en la evaluación de recepción de los trámites, lo que representa un elemento importante en el Perfeccionamiento del Sistema de Evaluación de Recepción de la institución.

- Se diseñaron los formularios para las solicitudes de AEC y modificación de AEC como solución a las insuficiencias en la documentación presentada en años anteriores.

- Con respecto al número de veces que se evalúan los trámites por necesidad de completar información en las solicitudes de AEC, se logró disminuir el número de vueltas que circulan estos trámites en el año 2002 con respecto al 1er semestre del año 2001.

- El tiempo que demora la evaluación de estos trámites disminuyó en el año 2002 con respecto al año 2001, lográndose mantenerlo según lo establecido para su evaluación.

- La introducción de los formularios para las solicitudes de AEC y modificación de AEC, evidencia un mejoramiento en la calidad de la documentación presentada y una repercusión muy favorable en la agilización necesaria para concluir los trámites de ensayos clínicos.

- El diseño e implementación de formularios para la solicitud de autorización y modificación de ensayos clínicos permite a los productores e investigadores, elaborar la documentación para los diferentes trámites de ensayos clínicos con el mayor grado de completamiento y conforme lo establecido en el sistema regulador y normativo vigente, así como elevar el nivel de conocimiento acerca de la temática en el contexto.

RECOMENDACIONES

- Dar continuidad a este trabajo mediante la profundización en el análisis de las deficiencias detectadas de conjunto con las áreas de Evaluación Clínica de los departamentos de Medicamentos y Biológicos para continuar desarrollando nuevas estrategias de trabajo, que contribuyan al Perfeccionamiento del Sistema de Evaluación de Recepción de dicha actividad.

- Continuar el monitoreo del comportamiento de los formularios para las solicitudes de AEC y Modificación con el objetivo de tener un conocimiento mayor de su funcionamiento para evaluar próximas etapas en el Perfeccionamiento del Sistema del Departamento de Secretaría, Archivo y Estadísticas.

- Aplicar este método de autoevaluación por parte del solicitante a aquellos trámites en los que sea posible realizarla.

BIBLIOGRAFÍA

1. MINSAP: *Política Farmacéutica Nacional relacionada con el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y Diagnosticadores*, 1999.
2. Orta, S. D.: *Evaluación Clínico-Farmacológica. Caracterización e impacto regulador en los ensayos clínicos y registro de medicamentos*. Tesis para optar por el grado de Máster en Farmacología Experimental, 2001.
3. Rubio, C.: *El registro de medicamentos en la CEE. Cómo solicitar un registro comunitario*, 1989.
4. ICH: *Structure and Content of Clinical Study Reports. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process*, 1996.
5. EMEA: *A guideline on Summary of Product Characteristics. Notice to Applicants*. European Commission, 1999.
6. European Commission. *Presentation and Content of the Application Dossier. Volume 2B: The Notice to Applicants. The Rules Governing Medicinal Products in European Union*, 1997.
7. Sánchez, C.: *Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano*, 2000.
8. Orta, S. D., C. Sánchez; R. Pérez y R. Sánchez: *Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos*. Regulación No. 21/2000.
9. "Resolución Ministerial No. 165/2000". *Buenas Prácticas Clínicas en Cuba*. CECMED, MINSAP, 2000.

COOPERACIÓN MEDIANTE PROYECTOS CIENTÍFICO-TÉCNICOS

INTRODUCCIÓN

El desarrollo científico-técnico en el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) se propone alcanzar un nivel superior fundamentado en el trabajo multicentro de colaboración e intercambio. En el año que culminamos se han redimensionado las proyecciones y líneas de investigación, sustentadas por la identificación de demandas para la obtención de resultados científicos y de superación sostenida y actualizada de los profesionales e investigadores.

La estrategia para esta etapa ha estado priorizada por la dirección del centro y se ha materializado en un plan de investigación-desarrollo y de superación científica para lograr la armonización de los resultados e impactos y para garantizar la presencia del componente investigativo en el cumplimiento de las diferentes misiones que el Estado cubano nos ha asignado.

DESARROLLO

En correspondencia con esta realidad y resultado de la ardua laboriosidad del personal científico y profesional del centro se elaboraron nuevos proyectos y se redimensionaron otros, conformando la Carpeta de Proyectos del CECMED con proyectos más integrales para ofrecer una respuesta ostensible en las diferentes esferas sobre las que se trabaja, con resultados científicos y la consecuente formación de recursos humanos prevista en la proyección de investigación-desarrollo para el período 2003-2005.

Dentro de esta carpeta tenemos aprobado un Proyecto de "aplicación de las regulaciones, Control de la Calidad y Vigilancia Post-comercialización en la Transición para la eliminación de los Inhaladores de Dosis Media con Clorofluorocarbono (CFC) e introducción de las Nuevas Tecnologías que lo sustituyen", el cual da respuesta a la estrategia cubana aprobada en la 36 Reunión del Comité Ejecutivo del Protocolo de Montreal sobre los "Inhaladores de Dosis Metrada, alternativa terapéutica para el tratamiento del Asma Bronquial y las Enfermedades Pulmonares Obstructivas Crónicas".

Tenemos aprobado también un proyecto denominado "Sistema de Hemovigilancia para las provincias orientales del país", el cual forma parte del macro proyecto "Apoyo al Fortalecimiento del Sistema de Salud Pública Cubano" integrante del Convenio Intergubernamental Cuba-Francia.

Y se encuentran en ejecución 4 Proyectos Ramales relativos a temáticas propias de las necesidades del sector de la salud en nuestro país, tales como, productos naturales, terapia génica, ensayos clínicos y reglamentación farmacéutica, así como 3 Proyectos Institucionales que responden a demandas propias del centro.

La carpeta del centro contempla un grupo de proyectos propicios a la ejecución de actividades conjuntas de especialistas del centro con *partners* interesados, donde ambos se verían potencializados y enriquecidos con un trabajo multicentro de colaboración e intercambio. Los resúmenes de algunos de ellos, ya aprobados en el consejo científico, se exponen a continuación:

FORTALECIMIENTO DEL SISTEMA REGULADOR DE ENSAYOS CLÍNICOS

RESUMEN

Es una investigación prospectiva con la finalidad de perfeccionar el ámbito regulador del proceso de evaluación clínica de un medicamento en cualquiera de sus categorías, elevando los parámetros de eficacia y seguridad, así como, en la Autorización de Inicio de Ensayos Clínicos y Modificación de los autorizados, para garantizar los beneficios, protección, seguridad y derechos de los sujetos que se involucran en los estudios.

Para ello se trabajará en el completamiento y actualización de la base reguladora e infraestructura técnico-metodológica necesaria en el desarrollo, evaluación y control de la actividad de ensayos clínicos en Cuba, con integralidad, cohesión, formato y oportunidad, como instrumento básico para la evaluación y el cumplimiento de las funciones de la Autoridad Reguladora Nacional, que sirva como herramienta normativa para la comunidad científica, productores y otros especialistas afines a la temática, que presentan solicitudes de trámites de Registro o Autorización de Ensayos Clínicos al CECMED.

Se espera con su utilización facilitar los procesos de armonización, demostrar la transparencia con que trabaja la Autoridad Reguladora Cubana y permitir una labor con eficiencia y calidad en los trámites de Registro y Autorización de Ensayos Clínicos en el país. Como conclusión se obtiene el completamiento y actualización de la reglamentación farmacéutica indispensable para el sistema regulador de medicamentos en el país.

DESARROLLO DE MÉTODOS ALTERNATIVOS PARA PERFECCIONAR EL CONTROL DE CALIDAD DE VACUNAS

RESUMEN

Con este proyecto se pretende introducir y desarrollar métodos alternativos para el control de calidad de vacunas, de acuerdo a las nuevas tendencias internacionales.

El mismo tiene como objetivo dotar al Laboratorio Nacional de Control de Biológicos del CECMED de ensayos *in vitro*, mucho más ventajosos que los ensayos *in vivo*, para el control de la calidad de las vacunas y contribuir a la excelencia de su Sistema de Liberación de Lotes, para el logro de importantes aportes a la actividad reguladora en su función de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos, así como proteger la salud de la población.

De igual forma, la innovación de métodos alternativos y la implementación de nuevas variantes para el control de calidad de biológicos, persigue la generalización de los mismos a instituciones de la industria farmacéutica y biotecnológica cubana y una potencial contribución a los Laboratorios Nacionales de Control de países en desarrollo.

REQUERIMIENTOS PRECLÍNICOS DE MEDICAMENTOS PARA TERAPIA GÉNICA

RESUMEN

Los avances científicos resultan más fácilmente aplicables al desarrollo de medicamentos que a su control de calidad y evaluación de seguridad, lo cual es válido para los medicamentos obtenidos con la aplicación de la biotecnología. Ello se hace más evidente en el desarrollo de medicamentos génicos, donde la evaluación preclínica requiere de una estrecha colaboración entre los especialistas de bioquímica molecular, los farmacólogos y toxicólogos.

Un ejemplo es la aplicación de las técnicas de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para evaluar la biodistribución de los productos génicos y evaluar la posibilidad de integración al DNA (ácido desoxirribonucleico) del hospedero.

Estos productos ofrecen grandes perspectivas en patologías que aún no poseen alternativas terapéuticas idóneas, por lo que debe asegurarse su futura comercialización aplicando desde las etapas iniciales los más altos estándares de seguridad y calidad.

El proyecto pretende, a partir de la información de las normativas reguladoras sobre productos génicos, proponer las regulaciones preclínicas de Cuba y organizar el proceso de investigación-desarrollo de estos productos, con la finalidad de elevar la eficiencia del proceso, identificar las interfases entre disciplinas técnicas de forma apropiada y reducir el tiempo de la puesta en el mercado de estos medicamentos.

PERFECCIONAMIENTO DE LA REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA NACIONAL

RESUMEN

La Reglamentación Farmacéutica Nacional (RFN) brinda respaldo a todas las actividades de desarrollo, producción, comercialización y uso de medicamentos. Su actualización y completamiento es el indicador de la eficiencia, seguridad y calidad de los mismos y de la capacidad de controlarlos y regularlos por la autoridad sanitaria respectiva.

Con este proyecto de importancia e impacto para usuarios nacionales y extranjeros y de aportes científicos, sociales y económicos se caracteriza el estado actual y la evolución de la Reglamentación Farmacéutica Nacional y se pone a disposición de múltiples usuarios su consulta automatizada. Se brinda una atención particular a la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) Cubana, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, su base legal y reguladora y sus prácticas adecuadas de trabajo.

Se publica un código de Buenas Prácticas Reguladoras específico, adecuado a las características y necesidades del CECMED. Se identifican las necesidades de mejoramiento y ampliación conforme el estado del arte y se formulan las propuestas procedentes. Se destaca la contribución a los procesos de certificación de productos y de armonización con otras ARM.

ESTABLECIMIENTO DEL MARCO REGULADOR PARA LOS MEDICAMENTOS DE ORIGEN NATURAL

RESUMEN

La definición del marco regulador sobre los medicamentos de origen natural es una necesidad y obligación de la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos (ARM). Establecer la base legal y técnica para la evaluación, control y registro de dichos productos permite a la ARM contar con la base legal y al mismo tiempo hacer posible que las instituciones científicas y la industria farmacéutica cuenten con documentos técnico-legales, que deberán cumplimentar para lograr un exitoso proceso de registro, además de constituir un paso imprescindible para garantizar al paciente un medicamento con eficacia, seguridad y calidad.

El objetivo de este proyecto consiste en establecer la infraestructura técnico-metodológica para desarrollar la actividad de evaluación y registro de los medicamentos de origen natural mediante la elaboración de lineamientos y normativas para dichos productos.

Su resultado implica el fortalecimiento del Sistema Regulador, así como contribuir al desarrollo de medicamentos de origen natural con calidad conforme a estándares internacionales, registrados mediante un proceso confiable, que facilite su comercialización y exportación.

Consideración final

La revista favorece el contacto entre el CECMED y los especialistas e instituciones interesados en trabajar de conjunto y ofrece su consejo editorial como vínculo para identificar y establecer el intercambio del personal y/o instituciones interesados en participar en la ejecución de estos proyectos, con sus especialistas promotores en el CECMED.

ACTIVIDAD ACADÉMICA

Introducción

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) ha desarrollado una intensa actividad de superación y capacitación enmarcada en los propósitos de su propia proyección científica, encaminada a elevar el nivel científico-técnico y el grado de especialización de su personal, el de la Industria Biofarmacéutica y Biotecnológica y de otras instituciones, dentro de su esfera de competencia y como parte de su misión.

A Superación del profesional y vida científica del personal del CECMED en el ámbito nacional.

La superación del profesional y la vida científica formaron parte de la labor cotidiana del centro durante el año 2002. La participación de profesionales del centro en esta actividad ascendió a 132 especialistas en 39 cursos de postgrado impartidos nacionalmente. Se destacan, entre estos:

- El adiestramiento recibido por 3 especialistas en técnicas analíticas de "Determinación de proteínas", "Técnicas Radioisotópicas y Técnicas de Laboratorios Clínicos", en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y el Centro Nacional de Biopreparados.
- Los diplomados en Farmacia Clínica y Farmacoepidemiología, respectivamente, por 2 especialistas del centro.
- La evaluación positiva del tránsito académico de 18 especialistas que cursan maestrías, de los cuales 10 se encuentran en fase de preparación de tesis.
- La defensa y obtención del grado de Máster en Ciencias por 5 profesionales con la defensa de los temas:
 - "Metodologías Analíticas para la Evaluación de la Calidad de las Vacunas" , en la Facultad de Química de la Universidad de La Habana.

- "Validación del Ensayo de Potencia in vitro para la vacuna cubana contra la Hepatitis B" , en el Instituto de Farmacia y Alimentos IFAL de la Universidad de La Habana.
 - "Evaluación Clínico-Farmacológica. Caracterización e impacto regulador en los Ensayos Clínicos y Registros de Medicamentos en Cuba", en el Instituto de Farmacia y Alimentos IFAL de la Universidad de La Habana.
 - "Auditorías Recurrentes efectuadas al nivel central del Ministerio de la Industria Básica", en la Facultad de Economía de la Universidad de La Habana.
 - "Diseño del Sistema de Gestión de la Calidad en la Autoridad Nacional de Control de Medicamentos", en la Facultad de Ingeniería Industrial del Instituto Superior Politécnico "José Antonio Echevarría".
- Un papel determinante lo constituyó la celebración de debates científicos realizados cada mes a nivel de áreas, departamentos o grupos de trabajo y la impartición de trece conferencias científicas por especialistas del centro a todo el personal, entre las que podemos destacar:
- La medicina basada en la evidencia.
 - Herramientas para el uso de Internet como fuente de información para la inteligencia empresarial.
 - Uso de herramientas, contenido y fines de la biblioteca electrónica del centro.
 - Experiencia sobre la actividad reguladora de productos naturales en la República Popular China.
 - Resultados de la participación de Cuba en la International Conference Drug Regulatory Authorities.

B Superación científico-técnica en el ámbito internacional.

La superación científico-técnica en el ámbito internacional estuvo insertada en el objetivo de elevar el nivel técnico-científico y el grado de especialización de los profesionales del centro. Entre estas queremos destacar:

- La asistencia de un total de 3 especialistas a 3 cursos de postgrado.

- Buenas Prácticas de Fabricación en los Productos Biológicos en ANVISA – Bio-Manguinhos / FIOCRUZ de Brasil.
- Evaluación de Ensayos Clínicos en Vacunas en el Instituto Nacional de Control de la Calidad de Salud INCQS de Brasil.
- Curso Internacional de Apiterapia en el Hospital Clínico-Quirúrgico Docente General “Calixto García” de Ciudad de La Habana, Cuba.
- La asistencia de un total de 3 especialistas a 2 entrenamientos de postgrado.
 - Entrenamiento en aspectos reguladores sobre: vacunas virales y vacunas bacterianas, Fármacovigilancia, extractos alergénicos e inmunoderivados (inmunosueros, inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonares) en el Laboratorio Nacional de Control de Calidad del Paul-Erich Institut (PEI) estado federado de Hessen, Alemania.
 - Entrenamiento en Reglamentación y Control de Medicamentos y Biológicos en la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Productos de Salud (AFSSAPS) de Francia.
- La participación de 30 especialistas en los siguientes eventos internacionales:
 - XI Congreso Nacional de la Asociación Dominicana de Profesionales del Laboratorio Clínico en Santo Domingo, República Dominicana.
 - Taller Cuba-Holanda sobre Validación y Registros de Productos de la Ciencia en La Habana, Cuba.
 - Taller Cuba-Alemania sobre el acceso a los productos de la biotecnología cubana al mercado alemán y europeo en La Habana, Cuba.
 - Primer Seminario Internacional sobre “Tópicos Selectos en Medicina de Laboratorio” en La Habana, Cuba.
 - Congreso Internacional de Farmacología en La Habana, Cuba.
 - II Taller Internacional de Diseño y Conducción de Ensayos Clínicos en Varadero, Cuba.

- VIII Congreso de la Sociedad Cubana de Farmacia y V Encuentro Iberoamericano sobre Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias en La Habana, Cuba.
- XVI Congreso Latinoamericano de Microbiología, VI Congreso Cubano de Microbiología y Parasitología y III Congreso Cubano de Medicina Tropical en La Habana, Cuba.
- I Convención de Ciencias Médicas: Girón 40 aniversario del Instituto de Ciencias Básicas y Pre-Clínicas en La Habana, Cuba.
- V Jornada de Farmacia Clínica del CIMEQ en La Habana, Cuba.
- Biotecnología Habana 2002 en La Habana, Cuba.
- Ciencia, Tecnología y Salud 2002 en La Habana, Cuba.
- IV Taller de Registro y Control Sanitario de Alimentos y Cosméticos en La Habana, Cuba.

C Capacitación a especialistas y profesionales nacionales relacionados con la actividad.

La proyección del centro a la Industria Biofarmacéutica y Biotecnológica y a otras instituciones como parte de su actividad en la preparación de especialistas para su labor en un entorno regulador, motivó que fueran requeridos o solicitados 6 cursos de postgrado y un entrenamiento. Se participó además en la impartición de docencia de postgrado en una maestría y un diplomado.

Esto posibilitó la impartición por el personal del centro de 9 actividades de postgrado en el año 2002, con 233 participantes.

■ **Cursos de postgrado.**

- "Buenas Prácticas para la Producción de Diagnosticadores", con un total de 32 horas lectivas.

Se impartió del 5 al 8 de febrero con una participación de 32 especialistas vinculados en el desarrollo, la producción, el control y el aseguramiento de la calidad de los diagnosticadores. El mismo se desarrolló en el Laboratorio de Anticuerpos y Biomodelo Experimental de Santiago de Cuba (LABEX).

Objetivos

Actualizar los conceptos vigentes internacionalmente sobre las Buenas Prácticas de Producción de Diagnosticadores y el Aseguramiento de la Calidad.

Capacitar al personal vinculado directamente al desarrollo, la producción, el control y la distribución de los diagnosticadores en el país.

Contribuir a garantizar la calidad de los productos que se utilizan en el diagnóstico de la población en el Sistema Nacional de Salud.

- “La calidad de los reactivos para el diagnóstico” en el marco del IV Congreso Nacional de Patología Clínica, con un total de 6 horas lectivas.

Se impartió en el CECMED, el 18 de marzo con una participación de 18 profesionales y técnicos vinculados a los laboratorios clínicos por la actividad asistencial, docente y/o de investigación.

Objetivos

Brindar información actualizada sobre los requisitos y los procedimientos del Registro Sanitario de Diagnosticadores.

Propiciar el debate sobre el impacto social del Registro Sanitario de Diagnosticadores, fomentar la cultura reguladora y el intercambio de experiencias entre los participantes.

Desarrollar el conocimiento sobre los requisitos de calidad de los reactivos para diagnóstico, el papel del Registro Sanitario y de la Autoridad Nacional Reguladora y los Requisitos para el Registro de Diagnosticadores, entre ellos, las especificaciones del producto, su rotulado y los estudios de estabilidad.

- “Requerimientos y Evaluación de Estudios de Estabilidad para el Registro de Medicamentos”, con un total de 48 horas lectivas.

Se desarrolló con la participación de 41 especialistas involucrados en la investigación y preparación de expedientes para el Registro de Medicamentos y evaluación de estudios de estabilidad. Fue impartido en el CECMED del 18 al 23 de marzo.

Objetivos

Introducir a los participantes en la temática relacionada con la importancia e impacto, así como los aspectos focales de los estudios de estabilidad que se presentan para respaldar el plazo de validez en el registro de los medicamentos.

Abordar las tendencias más actualizadas acerca de los aspectos reguladores y requerimientos necesarios para la evaluación de los estudios de estabilidad para el registro de:

- Sustancias farmacéuticas activas nuevas y conocidas.
- Productos farmacéuticos nuevos y conocidos, en particular para vacunas.
- Sustancias y productos farmacéuticos, biológicos y biotecnológicos.

Su evaluación determinó la preparación de los especialistas para acometer la ejecución, presentación y evaluación de los estudios de estabilidad de las solicitudes de trámites en el Registro de Medicamentos, con el enfoque de las nuevas regulaciones de la Autoridad Reguladora de Medicamentos de Cuba (CECMED).

- “Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos”, con un total de 60 horas lectivas.

Se impartió en los meses de abril y mayo, con una participación de 60 especialistas de los centros pertenecientes a la QUIMEFA, en la Oficina Central del Ministerio de la Industria Básica.

Objetivos

Contribuir a la interpretación y aplicación adecuada de la Regulación Nacional No. 16-2000 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos”.

Contribuir a garantizar la calidad de los productos farmacéuticos o medicamentos de uso humano y el intercambio de experiencias entre los participantes.

- “Buenas Prácticas de Distribución”, con un total de 120 horas que comprende la actividad lectiva y la realización de trabajos prácticos.

Fue impartido a 28 dirigentes y especialistas del Grupo Empresarial FARMACUBA de la actividad de distribución, importación y exportación de medicamentos del 5 al 20 de junio del 2002, en la Escuela de Cuadros del Ministerio de la Industria Básica.

Objetivos

Introducir a los participantes en la importancia, impacto y puntos focales de las Buenas Prácticas de Distribución en el contexto de nuestro Sistema Nacional de Salud, como aspecto indispensable para mantener la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que se colocan en el mercado, en su cadena de distribución.

Abordar los criterios actualizados acerca de los aspectos reguladores y requerimientos necesarios para las Buenas Prácticas de Distribución. Preparar a los especialistas para acometer la autoinspección de sus establecimientos farmacéuticos y de las actividades de distribución, importación y exportación de medicamentos e ingredientes farmacéuticos activos.

Contribuir a la introducción y aplicación del nuevo Sistema de Licencias de Operaciones Farmacéuticas aplicable a los establecimientos a cargo de la distribución, importación y exportación de medicamentos y a la preparación de los expedientes maestros para ello.

- II Curso-Taller. Regulaciones y Evaluación de Solicitudes de Autorización de Ensayos Clínicos. Parte II, con un total de 64 horas lectivas.

Este curso se desarrolló del 22 al 28 de octubre en el teatro del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) del CIGB con 34 participantes. Estuvo dirigido a médicos, farmacéuticos, investigadores clínicos en general de cualquier especialidad; se relacionó con la actividad de evaluación clínica de medicamentos, y la planificación, ejecución, conducción y control de ensayos clínicos, ya sea en la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) y en la Industria Biofarmacéutica.

Objetivos

Introducir a los participantes en la importancia, impacto y puntos focales de la evaluación clínica para trámites en el Registro y Autorización de Ensayos Clínicos en Humanos.

Abordar los criterios actualizados acerca de los aspectos reguladores y requerimientos necesarios para la solicitud y evaluación de trámites de registro y ensayos clínicos y dar a conocer y ejercitar a los participantes en la asimilación de la metodología actual, para el proceso de evaluación de las solicitudes en el contexto de su eficacia, seguridad y calidad.

Preparar a los especialistas para la evaluación de la documentación a presentar en las diferentes solicitudes de trámites.

Entrenamiento en Técnicas Microbiológicas para el Análisis de Medicamentos, con un total de 40 horas lectivas.

Este entrenamiento se desarrolló en el CECMED del 4 al 8 de noviembre con la participación de 5 especialistas y técnicos del centro vinculados con la actividad de microbiología de los laboratorios de control de medicamentos.

Objetivos

Familiarizar al personal de nuevo ingreso en los laboratorios de microbiología y biológico con los elementos básicos para el desarrollo de su trabajo.

Adquirir habilidades manuales en el manejo de instrumentos, equipos y preparación de materiales.

Adiestrar en el desarrollo de técnicas de control de calidad de medicamentos.

- Módulo de Toxicología Reguladora en la Maestría de Toxicología Experimental del Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL) de la Universidad de La Habana.

Fue impartido a 33 profesionales que cursan la maestría, durante los meses de octubre y noviembre por 4 especialistas del centro.

Objetivos

Dar a conocer la política y el papel del centro para el control Estatal de la Calidad de los Medicamentos y del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud.

Desarrollar capacidades para el diseño del programa de investigación preclínica de sustancias, para la evaluación de resultados del programa de investigación preclínica de sustancias y dispositivos médicos, para representar de forma apropiada en el expediente de solicitud de trámite de registro, los resultados del programa de investigación preclínica y para ejercer juicio crítico de la documentación preclínica y los proyectos de investigación de la seguridad de medicamentos.

- Módulo de Aspectos Reguladores para Ensayos Clínicos en el Diplomado de Ensayos Clínicos del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) y la Escuela Nacional de Salud Pública.

Fue impartido a 30 profesionales que cursan el diplomado, del 4 al 8 de noviembre, por 4 especialistas del centro.

Objetivo

Brindar conocimientos básicos sobre los aspectos normativos y reguladores en materia de medicamentos y diagnosticadores en Cuba.

Consideración final

La experiencia acumulada permite trabajar en el desarrollo de una proyección definida para la estructuración de un Sistema Académico de Reglamentación Farmacéutica.

INTERCAMBIO INTERNACIONAL COMO AUTORIDAD REGULADORA

Durante el año 2002 el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos desplegó una importante actividad internacional de carácter oficial, tanto en la atención a los especialistas extranjeros que visitaron la institución, como en la participación de especialistas en otras instituciones y eventos, así como asesores y/o consultores de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Esta actividad estuvo dirigida especialmente a fortalecer los vínculos con otras Autoridades Reguladoras en las diferentes esferas que demanda hoy día el fortalecimiento de la rama de Reglamentación Farmacéutica, con el objetivo definido de contribuir a la armonización con entidades homólogas.

Atención a los especialistas extranjeros que visitaron la institución

En el centro fueron recibidas 22 visitas de especialistas, que incluyen directivos y funcionarios, el 68% de estas con carácter científico-técnico procedentes de 17 países: Alemania, Bélgica, Brasil, Bulgaria, Canadá, China, Corea, Egipto, Estados Unidos, España, Francia, Inglaterra, Malasia, Panamá, Puerto Rico, Rusia y Sudáfrica.

Es de destacar el sostenido interés científico-técnico de los especialistas extranjeros que visitaron la institución, encaminado a conocer nuestras funciones básicas y las formas y vías de desarrollo de las actividades específicas relacionadas con la Reglamentación Farmacéutica.

Fuimos visitados por representantes de compañías comercializadoras de medicamentos, medios diagnósticos y equipos de laboratorio con intereses comerciales relacionados con el registro de productos y venta de equipamiento, así como para conocer las condiciones requeridas para realizar transferencias de tecnología al país.

Es importante destacar la visita de 4 autoridades reguladoras: ANVISA (Brasil), NODCAR (Egipto), Medicines Regulatory Affairs (Sudáfrica) y Pharmaceutical Services Division (Malasia); con todos se realizó un intercambio de información sobre regulaciones y procedimientos de cada agencia reguladora sentándose las bases para futuras colaboraciones entre los países.

Por otra parte, se ofreció prioridad y continuidad al Convenio Colaboración Cuba-Venezuela en materia de armonización. Para ello recibimos la visita de 3 especialistas de este país para la IV Reunión de Armonización de la Regulación Farmacéutica en la que se discutieron los aspectos relacionados con genéricos e intercambiabilidad, biodisponibilidad y bioequivalencia.

Los aspectos de mayor interés para los especialistas extranjeros recibidos fueron los procedimientos para el Registro de Medicamentos en Cuba y el desarrollo de la Industria Biotecnológica en el país, así como su relación con la Autoridad Nacional Reguladora de Medicamentos.

Participación de especialistas en visitas a otras instituciones y eventos

- Visita a la State Drug Administration de China.
- Misión conjunta con FARMACUBA a la Empresa Productora de Medicamentos de Panamá para la realización de operaciones de importación y exportación de medicamentos.
- Participación en Misión del Ministerio de Salud Pública de Cuba a Namibia y Sudáfrica.
- X Reunión de la Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA) 2002 en Hong Kong, China.
- III y V Reuniones de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Cuba-Venezuela en Caracas, Venezuela.

Participación de especialistas como consultores y/o asesores temporeros de la (OPS/OMS)

- Reunión de Denominación Común Internacional de Biológicos en Ginebra, Suiza.
- I Reunión de Investigadores de países de Latinoamérica y el Caribe. Iniciativa de Estudio Mundial de Salud Mental 2000 en México DF, México.
- Reunión del Comité de Expertos de la OMS sobre Productos Biológicos en Ginebra, Suiza.
- Consultoría a la Dirección Nacional de Laboratorios de la Secretaría de Salud de la República Dominicana en Santo Domingo, República Dominicana.
- Reunión de consulta sobre el Impacto del Tiomersal en la calidad, seguridad y eficacia de vacunas. Perspectivas reguladoras en Ginebra, Suiza.
- Reunión de Autoridades Nacionales Reguladoras de la Red de Entrenamientos de Vacunas y Biológicos en Ginebra, Suiza.
- Reunión de consulta sobre evaluación preclínica de vacunas: expectativas reguladoras, en Ginebra, Suiza.

NOTICIAS

MOVIMIENTO DE INNOVACIÓN Y RACIONALIZACIÓN

Desde su fundación el 29 de mayo del 2000 la Asociación Nacional de Innovadores y Racionalizadores (ANIR) ha estado presente en el acontecer científico del CECMED.

Actualmente la integran 61 miembros, que representa un 57,2% del total de trabajadores del centro. El comité de innovadores y racionalizadores ha trabajado en la búsqueda de soluciones a las tareas del banco de problemas del centro, presentando las propuestas en el XIII y XIV Fórum de Base de Ciencia y Técnica con la participación de 47 trabajos, 13 de ellos premiados en el Fórum de Base.

Es de destacar la labor de los miembros de la ANIR del área de servicios del centro, los cuales han dado soluciones a diversos problemas prácticos que han permitido el uso más racional de equipos, medios de laboratorio y medios de comunicación en el centro.

Entre los trabajos desarrollados, el titulado "Desarrollo e implantación de las Buenas Prácticas para la producción de los Diagnosticadores", fue premiado a Nivel Nacional con Mención Especial, mientras que el titulado "Validación de un ensayo de potencia *in vitro* para la vacuna recombinante Antihepatitis B cubana", obtuvo los premios nacionales en el Comité Científico Técnico Juvenil de las Brigadas Técnicas Juveniles (BTJ) y en el II Fórum Tecnológico Especial de Normalización y Metrología.

Fueron relevantes en el Fórum de Base, Premio en la X Exposición Provincial Forjadores del Futuro, en el Evento Nacional de

las BTJ y en el Evento de la Calidad Territorial los siguientes trabajos:

- ↳ "Actualización de los requisitos vigentes para el registro de Diagnosticadores".
- ↳ "Evaluación preclínica de la capacidad protectora de la cepa atenuada 638 de *vibrio cholerae* frente a un reto con cepa 3008".
- ↳ "Programa Nacional de Auditorías a Ensayos Clínicos". (Además Mención en el Fórum a nivel Provincia.)
- ↳ "Desarrollo y validación de un método espectrofotométrico para la cuantificación de las cápsulas de Estavudina".
- ↳ "Perfeccionamiento del sistema de atención y capacitación a la Reserva Científica del CECMED".
- ↳ "Perfeccionamiento de la evaluación de recepción para las solicitudes de autorización y modificación de ensayos clínicos". (Además Mención en el Fórum a nivel Provincial.)

Todos estos trabajos se encuentran a disposición de los interesados y pueden ser solicitados a través del consejo editorial, a la presidencia de la ANIR del centro.

INTERCAMBIO CON LA AGENCIA FRANCESA DE SEGURIDAD SANITARIA DE PRODUCTOS DE SALUD (AFSSAPS)

En la etapa comprendida entre el 11 y el 29 de septiembre la asesora principal del CECMED, la MSc. Celeste Sánchez realizó el primer intercambio en reglamentación farmacéutica con una agencia europea.

Para ello siguió un plan organizado desde el pasado año 2001 y materializó un entrenamiento en la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Productos de Salud (AFSSAPS), con el objetivo de intercambiar experiencias con una autoridad reguladora europea y contribuir al fortalecimiento de la ARM cubana en sus funciones básicas y su capacidad para regular.

Las materias abordadas contemplaron, entre otras, las relativas a la Dirección de Control de Calidad, con visitas de trabajo a los laboratorios de Control de Calidad de Vacunas ubicados en el

sitio de la Agencia en Lyon y al Control Físico-Químico de Medicamentos en Montpellier. El aseguramiento de calidad de los laboratorios, la logística, estadísticas y su interrelación con la evaluación de autorizaciones de comercialización o registros, y con la vigilancia postcomercialización fueron aspectos fundamentales identificados.

Los procedimientos nacionales y europeos para el registro, la evaluación de productos genéricos y antirretrovirales, de variaciones y, en particular, las características de la evaluación farmacéutica y de riesgo para medicamentos y biológicos, la evaluación clínica del riesgo y el monitoreo de la seguridad de los participantes en ensayos clínicos que realiza la AFSSAPS fueron también componentes del entrenamiento.

La referida especialista participó también en reuniones de los Grupos de Trabajo de Evaluación de Genéricos, de Modificaciones al Registro y de Autorizaciones de Comercialización.

Esta mirada a la Reglamentación Farmacéutica Francesa repercutirá beneficiosamente en el fortalecimiento del CECMED y fue posible gracias a la colaboración de la Red Global de Entrenamiento de la OMS y al apoyo de la embajada francesa en Cuba.

INTERCAMBIO CON EL INSTITUTO PAUL EHRLICH (PEI), DEL ESTADO FEDERADO DE HESSEN, ALEMANIA

En el período comprendido entre el 15 de noviembre y el 15 de diciembre del 2002, dos directivos nuestros participaron en un intercambio sobre aspectos regulatorios para el Registro Sanitario de productos biológicos, fundamentalmente vacunas, inmunosueros, anticuerpos monoclonales y extractos alérgicos, así como para las actividades relacionadas con la farmacovigilancia de estos productos.

Este intercambio tuvo lugar en el Instituto Paul Ehrlich (PEI), del estado federado de Hessen, Alemania. Este es un centro europeo líder en el control de productos biológicos y colaborador de la Organización Mundial de la Salud.

También se aprovechó la oportunidad para intercambiar sobre aspectos relacionados con las inspecciones de Buenas Prácticas de Fabricación, en este propio estado federado.

Este intercambio realizado como parte de un entrenamiento, estuvo fundamentado en un plan que de forma conjunta con la contraparte se elaboró y se aprobó para su ejecución en el tiempo planificado. Este ha sido uno de los frutos del I Taller de Intercambio Cuba-Alemania, celebrado en La Habana en abril del año 2001, el cual formó parte de las actividades de la delegación que acompañó al Ministro de Economía del estado de Hessen a Cuba para promover la presencia de productos de alta tecnología en Alemania y en la Unión Europea.

Para la consecución de las actividades programadas en el PEI se siguió el plan aprobado, rotándose e intercambiando con especialistas de diversos departamentos del Instituto. El objetivo fundamental: ganar en conocimientos sobre el sistema regulador europeo, las exigencias actuales en materia de productos de origen biológico, como primer paso cognoscitivo antes de poner cualquier producto en el mercado de ese continente.

Estamos seguros de que la experiencia adquirida durante las actividades desarrolladas mientras se realizaba la visita de estos dos especialistas, aportarán beneficios para el desarrollo de la base reguladora del CECMED y contribuirá a mejorar las relaciones de trabajo entre nuestro centro y los centros productores de biológicos nacionales.

¿CÓMO PUBLICAR?

Estimado colega:

Por la presente informamos a usted, que como parte de su política editorial, el CECMED distribuirá en el primer trimestre de cada año el *Anuario científico*, dedicado a publicar artículos relacionados con la actividad de Reglamentación Farmacéutica de autores nacionales, de otros países y de organizaciones vinculadas a la temática. Esta constituye su primera edición *Anuario científico 2003*.

Para cumplimentar su distribución y garantizar en el tiempo previsto la calidad de su proceso de revisión, edición e impresión necesitamos que las propuestas de artículos nos sean enviadas antes del 30 de agosto de cada año.

Le adjuntamos el formato requerido para ello.

- Reseñas y logros de la investigación y su desarrollo, hasta 14 cuartillas.
- Resultados de trabajo experimental y resúmenes de trabajos para tesis de grado científico, hasta 12 cuartillas.
- Otros artículos de divulgación o comunicaciones (noticias), hasta 6 cuartillas.

Estos deben ser a doble espacio, con márgenes no inferiores a 2,5 *cm* y de 28 a 30 líneas por cuartillas en letra Time New Roman 12 puntos. Cada línea debe tener 60 golpes de máquina, para un total en la cuartilla de 1 800 caracteres.

- El resumen no debe tener más de 150 palabras como máximo.
- Debe ser en Time New Roman 10 puntos, y se debe colocar en el inicio.
- Los trabajos deben especificar la institución que los auspicia y el nombre de los autores por orden de participación.

- Las tablas deben elaborarse en Word, no en autoformato. Encima debe decir Tabla 1 en negrita y a continuación el texto de encabezado sin negrita. Todo esto es en Time New Roman 10 puntos.

- Las figuras deben ir también en Time New Roman 10 puntos, identificadas debajo de las mismas como sigue: **Fig. 1** En negrita y a continuación el texto de encabezado sin negrita.
- Debe ser utilizado el Sistema Internacional de Unidades y para el uso de siglas y abreviaturas estas deben ser identificadas la primera vez.
- Las referencias bibliográficas se pondrán en notas al pie y la bibliografía complementaria se relaciona al final del texto.
- La bibliografía se presentará de la forma siguiente:

Se pondrá en dos partes, primero los libros y después las publicaciones periódicas, de la forma siguiente, según ejemplo:

Milanés, J.J.: *Obras completas*, t. 1, Ed. Consejo Nacional de Cultura, La Habana, 1963.

PAZOS ÁLVAREZ, V., NORMA ROJAS HERNÁNDEZ y DORA VIERA LÓPEZ: *Temas de Bacteriología*, Editorial Pueblo y Educación, La Habana, 1985.

Consejo Editorial.

PRIMERA CONFERENCIA CUBANA DE REGLAMENTACIÓN FARMACÉUTICA

PRIMER AVISO

Con motivo de la celebración del 15 aniversario de la creación de la Autoridad Reguladora Nacional de Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) el 21 de Abril del 2004, con el objetivo de mostrar la evolución de nuestra reglamentación e intercambiar para su perfeccionamiento, se convoca, la Primera Conferencia Cubana de Reglamentación Farmacéutica.

Fecha:

Días 21, 22 Y 23 de Abril del 2004.

Lugar:

Teatro del CECMED como Sede Central y sedes alternativas en el Centro de Inmunología Molecular, Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, Instituto “Finlay,” Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Centro para el Desarrollo de la Fármacoepidemiología, Instituto “Pedro Kourí,” Quimefa y FarmaCuba.

Participantes:

- Representantes de Organización Mundial de la Salud y de Organización Panamericana de la Salud;
- Representantes de Autoridades Reguladoras de Medicamentos de otros países;
- Representantes de sociedades científicas: Sociedad Cubana de Ciencias Farmacéuticas, de Farmacología y de Toxicología;
- Representantes de farmacéuticos hospitalarios y comunitarios;
- Directivos y especialistas de otras Autoridades Reguladoras Nacionales: Centro para el Control Estatal de Equipos Médicos (CCEEM); Registro de Alimentos y Cosméticos del Instituto Nacional de Higiene de los Alimentos y Nutrición; Centro para el Control Estatal de Medicamentos Veterinarios, entre otros;
- Instituto de Farmacia y Alimentos (UH);
- Centro Nacional de Toxicología;
- Centro para el Desarrollo de la

- Farmacoepidemiología;
- Centro de Inmunología Molecular;
- Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología;
- Instituto “Finlay;”
- Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos,
- Instituto “Pedro Kourí,”
- Quimefa;
- FarmaCuba;
- Directivos y Expertos de la Industria Farmacéutica y Biotecnológica en Cuba, en general; Directivos y Expertos de los Ministerios de Salud Pública, Industria Básica, Comercio Exterior y Aduana General de la República de Cuba.
- Representantes de firmas comercializadoras de medicamentos en el país;
- Especialistas de la Autoridad Reguladora Nacional, el CECMED;
- Representación de Estudiantes de Ciencias Farmacéuticas.

Objetivos a alcanzar:

- ▼ Realizar una valoración conjunta de la situación y perspectivas de nuestra Reglamentación Farmacéutica, a la luz del estado del arte nacional e internacional entre el CECMED y los

investigadores, fabricantes, comercializadores de medicamentos, como principales actores de la Política Farmacéutica Nacional y expertos invitados.

- ▼ Promover la transparencia y la comunicación en el accionar del CECMED, así como incrementar la definición de los roles y la mutua retroalimentación de la Regulación Farmacéutica.
- ▼ Intercambiar experiencias entre reguladores y regulados como contribución para la efectividad de la Reglamentación Farmacéutica Nacional.

Temáticas a abordar:

- Reglamentación Farmacéutica, contexto y tendencias internacionales. Autoridad Cubana Reguladora de Medicamentos: evolución, estado actual y perspectiva. Impacto en el Sistema Nacional de Salud y en la sociedad
- Componentes Esenciales de la Buenas Prácticas aplicables en: Investigación y desarrollo de medicamentos

Fabricación
Laboratorios
Distribución, importación y exportación
Ensayos clínicos
Sistema Regulador de Medicamentos

- Funciones Reguladoras y de Control para:
Ensayos Clínicos;
Registro de Medicamentos
Vigilancia Post
Comercialización
- Desarrollo y Control Regulador de Medicamentos:
Multiorigen (genéricos)
Vacunas y otros biológicos
Medicamentos de origen natural
- Sangre y hemoderivados

Aspectos Organizativos:

La Conferencia como evento de trabajo se desarrollará con un formato de activo intercambio, estructurándose con actividades paralelas en las diferentes sub sedes.

Las temáticas se abordarán por comisiones especializadas organizadas al efecto. Para su desarrollo se dispondrá de Conferencias Magistrales, Sesiones Plenarias, Simposios Satélites, y Talleres.

Las recomendaciones de la Conferencia contribuirán al perfeccionamiento de la Reglamentación Farmacéutica en el país y de la Autoridad Reguladora Nacional durante la próxima etapa.

Fecha de inscripción: Diciembre del 2003.

Comité Organizador:

Dr. Rafael Pérez Cristiá,
M. Sc. Celeste Sánchez,
Dr. Jesús Saíz,
Dr. Alfredo Céspedes,
Lic. Olga L. Jacobo

Para obtener información sobre la Conferencia puede dirigirse a:
evareg@cecmed.sld.cu
saiz@cecmed.sld.cu

