

ÁMBITO REGULADOR

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

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

03/03/04 AÑO IV

NÚMERO 00 -23
ISSN 1684-1832

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

RESOLUCION No. 77/2003

POR CUANTO: Por la resolución Ministerial No. 152 del 29 de Diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública y Director en funciones del Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (CECMED) con las funciones y atribuciones inherentes al cargo.

POR CUANTO: El Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública, instituido oficialmente por el MINSAP mediante Resolución Ministerial No. 132 de fecha 24 de agosto de 1996, es el encargado del control y vigilancia sanitaria de los productos que pueden tener influencia sobre la salud Humana.

POR CUANTO: El plasma humano se utiliza para la obtención de proteínas de gran importancia médica, que han hecho disponibles una amplia variedad de medicamentos de este origen. Por otra parte, las medidas diseñadas para minimizar la contaminación del plasma e incrementar la capacidad de eliminación e inactivación viral, durante la producción de hemoderivados, son esenciales para garantizar la seguridad de estos medicamentos.

POR CUANTO: Se requiere establecer aspectos específicos relacionados con la fabricación y el control de los productos derivados del plasma humano.

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

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la Regulación No. 36 – 2003 “Requerimientos para la producción y Control de los Derivados Plasmáticos”.

SEGUNDO: El CECMED queda encargado de controlar el cumplimiento de lo dispuesto en el documento que se aprueba y que se anexa, así como proponer cualquier modificación que se considere, sobre la base de los avances científicos sobre la temática.

TERCERO: Comuníquese a cuanta persona natural o jurídica corresponda conocer de la misma, publíquese para general conocimiento en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED y archívese el original en la Asesoría Jurídica del Centro.

Dada en la Ciudad de La Habana a los 07 días del mes de Octubre del 2003.

Dr. Rafael Pérez Cristí
Director

REGULACIÓN No. 36 – 2003 REQUERIMIENTOS PARA LA PRODUCCIÓN Y CONTROL DE LOS DERIVADOS PLASMÁTICOS

1. Generalidades

1.1 El plasma humano se utiliza para la obtención de proteínas de gran importancia médica, mediante la aplicación de los avances en la tecnología de purificación y separación molecular de proteínas que han hecho disponibles una amplia variedad de medicamentos de este origen.

1.2 No obstante, el plasma puede portar varios virus, conocidos o no, y el uso de productos medicinales derivados del mismo ha conllevado a la transmisión de enfermedades virales severas, incluyendo hepatitis A, B, C, y VIH, entre otros. Por tanto, las medidas diseñadas para minimizar la contaminación del plasma e incrementar la capacidad de eliminación e inactivación, durante la producción de hemoderivados, son esenciales para garantizar la seguridad de estos medicamentos.

1.3 Esta Regulación es aplicable a los productos derivados del plasma humano, en lo adelante hemoderivados, producidos a escala industrial a partir de mezclas de plasma, mediante diferentes procedimientos de fabricación. Se incluyen:

- ✓ La Albúmina y soluciones de proteínas plasmáticas.
- ✓ Las Inmunoglobulinas.
- ✓ Los Factores de la coagulación.
- ✓ Otras fracciones del plasma aisladas o combinaciones de ellas.

1.4 Esta Regulación establece aspectos específicos relacionados con la fabricación y el control de estos productos. Este documento no comprende los productos

derivados de componentes celulares, aunque varias partes del mismo pudieran ser aplicables.

1.5 Los requisitos para la selección de donantes de sangre se encuentran establecidos por Resolución del Ministro de Salud Pública, así como los requerimientos del plasma humano como materia prima farmacéutica están regulados por el CECMED.

1.6 Esta Regulación se fundamenta en las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, las Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles, las Buenas Prácticas de Producción de Productos Biológicos y los "Requerimientos para la obtención, procesamiento y control de la calidad de la sangre, sus componentes y derivados del plasma" de la OMS.

2. Definiciones

A los efectos de esta Regulación se definen como:

2.1 Biocarga: Carga microbiana máxima permitida en diversos materiales y productos que intervienen en el proceso productivo, que se establece mediante el estudio y evaluación de los mismos.

2.2 Carga viral: Es la cantidad de virus que pudiera estar presente en el plasma o cualquier producto intermedio, durante la fabricación de hemoderivados

2.3 Eliminación (remoción) viral: Procedimiento que resulta en la disminución o separación de la posible carga viral contenida en el material de partida o los productos intermedios.

2.4 Hemoderivado (derivado plasmático): Producto farmacéutico producido a escala industrial con mezclas de plasma humano mediante métodos de procesamiento que incluyen el fraccionamiento y purificación de las diferentes fracciones proteicas que componen esta porción líquida de la sangre.

2.5 Inactivación viral: Procedimiento que resulta en la eliminación o minimización del poder infectivo de los virus contaminantes que potencialmente pudieran encontrarse presentes en el producto.

2.6 Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): Sustancia utilizada en la fabricación de un medicamento (producto farmacéutico) y que está destinada a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto en el diagnóstico, cura, alivio, tratamiento o prevención de una enfermedad o a afectar la estructura o función del cuerpo humano. Corresponde al producto a granel o sustancia activa, después de la purificación pero antes de la formulación definitiva. Se utiliza para preparar la forma farmacéutica definitiva. Se conoce además como materia prima activa (MPA).

2.7 Carga: Mezcla de material de partida constituido por varias unidades de plasma, que dará lugar a un lote de

producto intermedio. Se conoce también como "pool de plasma".

2.8 Punto crítico: Etapa u operación del proceso de producción que requiere el control y cumplimiento estricto de sus especificaciones con vistas a garantizar la calidad, seguridad y eficacia del producto.

2.9 Trazabilidad: Mecanismo mediante el cual el fabricante de hemoderivados y el Banco de Sangre pueden ser capaces de rastrear desde una donación de sangre o componente hacia el producto final o de éste hacia un posible receptor y viceversa. El sistema implementado para garantizar la trazabilidad se conoce como Look Back.

3 Material de partida

3.1 El material de partida para la obtención de hemoderivados procederá de donantes saludables y seleccionados de acuerdo con los requerimientos de Selección de Donantes vigentes en el país. Se obtendrá a partir de donaciones de sangre total o por medio de plasmaféresis y cumplirá lo establecido en la Regulación vigente sobre requisitos del plasma humano como materia prima farmacéutica.

3.2 El plasma utilizado como materia prima para la fabricación de hemoderivados procederá de Bancos de Sangre evaluados y aprobados como proveedores de plasma materia prima farmacéutica, y que demuestren el cumplimiento de los requisitos vigentes de Buenas Prácticas para Bancos de Sangre, mediante la Licencia de Producción correspondiente otorgada por el CECMED.

3.3 La fabricación de hemoderivados se realizará a partir de cargas de las que se conozcan detalladamente los datos de las unidades de plasma que los componen. Se mantendrán registros que permitan la trazabilidad de su origen y los controles a que fue sometida cada donación, los cuales permanecerán disponibles y accesibles para la revisión por las autoridades competentes.

3.4 Los registros se mantendrán archivados como mínimo dos años con posterioridad a la fecha de vencimiento del producto terminado con mayor tiempo de vida útil.

3.5 Se conservarán muestras de retención de cada pool de plasma, las que se mantendrán por igual periodo que los registros. Las muestras de retención se almacenarán a temperaturas iguales o inferiores a - 70 °C. La cantidad de muestra será suficiente para permitir al menos dos repeticiones completas de los ensayos.

4 EXPEDIENTE MAESTRO DEL PLASMA

4.1 El solicitante del Registro de Medicamentos de un producto en cuya composición se encuentren productos derivados del plasma, ya sea como ingredientes farmacéuticos activos o como excipientes, presentará al CECMED el Expediente Maestro del Plasma, en el que se documentará la información relacionada con la obtención y control del plasma como material de partida. Para el caso de

productos que contengan como excipientes hemoderivados producidos y/o registrados en el país, no se requiere la presentación del Expediente Maestro, por cuanto está contenida en el Registro de Medicamentos del hemoderivado en cuestión.

4.2 El Expediente Maestro del Plasma será confeccionado de conjunto entre el fabricante de hemoderivados y los Bancos de Sangre y contendrá, como mínimo:

- ✓ Evidencias de que el material de partida para la preparación de derivados plasmáticos ha sido obtenido y/o procesado bajo un sistema de aseguramiento de la calidad, según lo establecido en la Regulación vigente de Buenas Prácticas para Bancos de Sangre.
- ✓ Documento con la identificación y direcciones de los Bancos de Sangre, incluyendo cualquier subcontratista y cualquier sitio separado para el ensayo de las donaciones individuales, para cada Banco de Sangre.
- ✓ Demostración de la evaluación y aceptación de proveedores de plasma como materia prima farmacéutica de los Bancos de Sangre del listado.
- ✓ Constancia de que los Bancos de Sangre son inspeccionados regularmente por la Autoridad Nacional de Control de Medicamentos y que los mismos se encuentran aprobados por ésta.
- ✓ Información sobre las auditorías realizadas por o en nombre del solicitante/titular del Registro de Medicamentos del producto y sobre cualquier certificación por otras organizaciones (nombre y frecuencia).
- ✓ Copia del contrato patrón entre el fabricante y los Bancos de Sangre (la información financiera puede excluirse). El fabricante de derivados plasmáticos certificará que los Bancos de Sangre que le suministran plasma han firmado el contrato o aportará evidencias de que el contrato ha sido firmado, avalado por Aseguramiento de la Calidad.
- ✓ Información sobre los ensayos utilizados para los marcadores virales (nombre comercial, fabricante, número de registro del juego diagnóstico, si se encuentra registrado en el país, o en su defecto, certificación que avale su calidad), así como el criterio de aceptabilidad o rechazo, incluyendo la política de reensayos (algoritmos).
- ✓ Informe sobre el establecimiento de un Sistema de Información posterior a la donación (véase punto 9).
- ✓ Información sobre el procedimiento mediante el cual se comunicará inmediatamente al CECMED cualquier evento que ocurra en el que se detecte una falla crítica en un Banco de Sangre y las medidas tomadas al respecto.
- ✓ Informe sobre la incidencia de seroconversiones positivas confirmadas en donantes (por número de donantes y por número de donaciones), obtenidas de fuentes oficiales de la autoridad sanitaria correspondiente.
- ✓ Informe sobre la prevalencia de positivos confirmados en nuevos donantes (por ejemplo: todas las personas pesquiasadas por vez primera), obtenidas de fuentes oficiales de la autoridad sanitaria correspondiente.
- ✓ Información sobre las bolsas empleadas para la obtención de la sangre y/o plasma, describiendo:
 - ✓ tipo de bolsa
 - ✓ fabricante
 - ✓ composición de la solución anticoagulante

- ✓ descripción de las especificaciones y requerimientos de la bolsa y la solución anticoagulante
- ✓ constancia de licencia o registro por la Autoridad Reguladora correspondiente
- ✓ Descripción de los procedimientos empleados para la obtención, almacenamiento y transportación del plasma, especificando el tiempo máximo de almacenamiento del plasma y las condiciones de almacenamiento mantenidas durante la transportación del plasma.

4.3 El Expediente Maestro del Plasma será actualizado en el CECMED con una frecuencia anual, presentándolo como un trámite de Modificación al Registro de Medicamentos.

4.4 El fabricante de hemoderivados verificará que el material de partida no sea obtenido de poblaciones que presenten una elevada prevalencia de infecciones transmitidas por la sangre, relacionadas con los marcadores relevantes que son ensayados rutinariamente. También comprobará que el material de partida no haya sido obtenido en campañas de donación de sangre realizadas durante brotes conocidos de una enfermedad infecciosa, en particular hepatitis A.

4.5 Los datos epidemiológicos de los Bancos de Sangre se evaluarán periódicamente, conjuntamente entre el fabricante de hemoderivados y los Bancos de Sangre, reportándose como mínimo, los siguientes datos:

- ✓ Incidencia de seroconversiones positivas confirmadas en donantes (por número de donantes y por número de donaciones).
- ✓ Prevalencia de positivos confirmados en nuevos donantes.

4.6 Estos informes serán parte del Expediente Maestro del Plasma y se actualizarán con la misma periodicidad.

5. Producción

5.1 La producción de derivados plasmáticos se realizará en instalaciones adecuadas que cumplan con los requerimientos de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos y Buenas Prácticas de Producción de Productos Biológicos vigentes en el país. Para el caso de productos estériles, se cumplirán los requerimientos actualmente aceptados para este tipo de producción, contenidos en las Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles, lo cual estará avalado mediante la Licencia de Producción correspondiente.

5.2 La producción de hemoderivados de origen humano se realizará en locales y con equipamiento dedicado para tales fines.

5.3 Las instalaciones serán diseñadas con vistas a garantizar la linealidad de los flujos; se tomarán precauciones para evitar cruces de flujos de materiales, personal, materias primas, productos y desechos de estas producciones con otras de cualquier otro origen, así como para minimizar los riesgos de contaminación cruzada entre productos diferentes y entre lotes de un mismo producto.

5.4 Se incluirán procesos diseñados específicamente para inactivar o remover virus infecciosos para los diferentes productos hemoderivados.

5.5 Las condiciones de los procesos de fabricación y los controles sistemáticos en proceso en las etapas de inactivación y/o remoción viral, estarán definidos y justificados de forma precisa en el Registro del Medicamento, en los procedimientos y métodos de fabricación y en las especificaciones de productos intermedios, ingrediente farmacéutico activo y producto final.

5.6 Los procesos para la fabricación de hemoderivados estarán validados para demostrar su capacidad de inactivación y/o eliminación de los virus conocidos y desconocidos, potencialmente contaminantes. Asimismo se realizarán las validaciones de los procesos para demostrar la consistencia y calidad en la fabricación de los diferentes productos.

5.7 Cualquier cambio o modificación en una o varias etapas del proceso deberá ser revalidada mediante procedimientos apropiados.

5.8 El material que ha sido procesado en una etapa de inactivación/remoción viral, se encontrará separado e identificado adecuadamente del material no tratado, durante todas las etapas de producción, con vistas a prevenir la contaminación cruzada.

5.9 El fabricante demostrará la consistencia de las condiciones de fabricación y las especificaciones de cada producto, con al menos tres lotes consecutivos que sean representativos de la máxima escala de producción. Los lotes utilizados para el estudio de consistencia serán provenientes de diferentes cargas o pool de plasma.

5.10 Se considerarán en los estudios de consistencia los siguientes indicadores, como mínimo:

- ✓ Rendimientos en las diferentes etapas.
- ✓ Eliminación de contaminantes.
- ✓ Cumplimiento con las especificaciones de calidad de productos intermedios y finales.
- ✓ Evaluación de posibles productos de degradación y/o agregación, que conlleven a pérdida de la actividad biológica del ingrediente activo y/o que afecten la seguridad del producto.

5.11 La información se suministrará con la documentación para la solicitud del Registro de Medicamento del producto, incluyendo los registros de producción y control de cada lote involucrado en el estudio; esta información se encontrará disponible en todo momento, con los datos primarios que la sustenten. En caso de cambios o variaciones significativas en el proceso de producción y/o instalaciones, se presentarán dentro del trámite de Modificación correspondiente.

6. Control de la Producción

6.1 Se realizarán ensayos para marcadores virales al pool de plasma, los que constituyen una garantía adicional sobre la seguridad virológica de los hemoderivados; para ello:

- ✓ Cada pool de plasma será ensayado para comprobar, como mínimo, la ausencia de virus de la Hepatitis C, mediante técnicas de amplificación del ADN (por ejemplo: método de Reacción en Cadena de la Polimerasa).
- ✓ Se ensayará una muestra representativa de cada pool de plasma homogéneo para la fabricación, empleando métodos validados de sensibilidad y especificidad adecuadas. Se establecerá además la sensibilidad del ensayo respecto al tamaño del pool.
- ✓ El pool de plasma será no reactivo a estos ensayos, rechazándose cualquier carga que sea confirmada como positiva.

6.2 Se realizarán controles en cada etapa del proceso de producción, así como de las materias primas, los materiales auxiliares y materiales de envase que estarán identificados para garantizar la trazabilidad, manteniéndose los registros correspondientes.

6.3 Los puntos críticos de cada etapa del proceso productivo estarán definidos y se controlarán durante toda la producción.

6.4 Se conocerá y controlará la biocarga admitida al pool de plasma, productos intermedios, ingredientes farmacéuticos activos y graneles antes de la filtración esterilizante.

6.5 Controles de proceso:

6.5.1 Se realizarán controles que garanticen la calidad de los productos en todas las etapas de la producción.

6.5.2 Se describirán los procedimientos para el control de la producción y el equipamiento, las etapas de la producción en que tales controles se llevarán a cabo, los medios y métodos de muestreo y almacenamiento de las muestras, así como los procedimientos de ensayo.

6.5.3 Se ejecutará un control cuidadoso de cada pool de plasma, con vistas a evitar la contaminación y/o la introducción de materiales extraños.

6.5.4 Se documentará y registrará el control de parámetros relevantes durante el proceso de fraccionamiento y purificación, tales como: pH, temperatura, concentración de etanol, concentración de proteínas, pureza de las fracciones y potencia, donde sea apropiado, así como los resultados de conteos de bacterias y endotoxinas.

6.5.5 Se realizarán estudios de estabilidad para determinar el tiempo de vida útil de los productos intermedios, en condiciones de almacenamiento adecuadas.

6.6 Control de los ingredientes farmacéuticos activos y los productos finales:

6.6.1 Se efectuarán los controles que garanticen la eficacia, seguridad y calidad de los productos, ya sea los ingredientes farmacéuticos activos, como los productos finales.

6.6.2 Se establecerán períodos de validez a los ingredientes farmacéuticos activos obtenidos del plasma y a los productos finales, en las condiciones de almacenamiento recomendadas, que estarán avalados por la documentación correspondiente de los estudios de estabilidad.

7 Liberación de los productos finales

7.1 Cada lote de producto hemoderivado será liberado de acuerdo al cumplimiento de las especificaciones aprobadas en el Registro de Medicamentos y con la evaluación previa de la historia de fabricación del lote.

7.2 El Certificado de Calidad o Informe de Análisis del lote de producto demostrará el cumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas, así como la declaración del fabricante testimoniando, al menos, que:

- ✓ El material de partida proviene de donantes saludables seleccionados según lo dispuesto por Resolución Ministerial y ha sido obtenido en Bancos de Sangre que cumplen la Regulación vigente de Buenas Prácticas para Bancos de Sangre.
- ✓ El material de partida ha sido ensayado bolsa a bolsa con resultados negativos para los marcadores virales establecidos: antígeno de superficie de Hepatitis B, anticuerpos para VIH₁/VIH₂ y anticuerpos para VHC, con métodos de ensayo, cuyos juegos de diagnóstico se encuentren aprobados por el CECMED.
- ✓ El lote ha sido producido y ensayado de acuerdo a procedimientos normalizados de operación aprobados y que el método de fabricación empleado se encuentra aprobado por la autoridad reguladora, mediante el Registro de Medicamento otorgado.

8. Liberación de lotes por la Autoridad Nacional de Control

8.1 Los lotes de productos hemoderivados a ser comercializados o utilizados en calidad de excipientes en otros productos, serán previamente liberados por el CECMED.

8.2 El procedimiento de liberación incluye, como mínimo:

- ✓ Revisión y evaluación de los protocolos resumidos de fabricación y control de los lotes y los certificados de calidad del fabricante.
- ✓ Realización de ensayos para verificar el cumplimiento de las especificaciones; la frecuencia y cantidad de ensayos a efectuar se determinará por el CECMED, sobre la base del análisis caso a caso de los productos.

8.3 Los lotes de derivados plasmáticos no podrán ser distribuidos para la venta o uso hasta tanto no se haya emitido el Certificado de Liberación correspondiente.

9. Sistema de información post-donación

9.1 Se dispondrá de un sistema documentado y fácilmente accesible que permita trazar la ruta de cada donación desde el donante hasta los productos finales y viceversa; este sistema describirá los mecanismos de información mutua entre el Banco de Sangre y el fabricante de hemoderivados, de modo que ellos puedan informarse el uno al otro, con posterioridad a la donación, si:

- ✓ Se encuentra que el donante no cumple los criterios establecidos en la Selección de Donantes;
- ✓ Una donación posterior de un donante previamente encontrado negativo para marcadores virales se encuentra positiva para cualquiera de éstos;
- ✓ Se descubre que ensayos para marcadores virales no han sido llevados a cabo de acuerdo a procedimientos aprobados;
- ✓ El donante desarrolla una enfermedad infecciosa causada por un agente potencialmente transmisible por productos derivados del plasma;
- ✓ El donante desarrolla la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD), en la forma tradicional o en su variante (vCJD);
- ✓ El receptor de una unidad de sangre o de un componente de la sangre desarrolla una infección que es evidentemente post-transfusional.

9.2 Si se considera un límite de tiempo máximo prefijado entre la donación y la identificación de la información post-colecta, de modo que la información descubierta después de este período no desencadene acciones posteriores, se requiere que este límite esté claramente establecido, documentado y justificado en el sistema.

9.3 Se documentarán los procedimientos a seguir en los eventos mencionados en 9.1.

9.4 El sistema garantizará la realización de ensayos adicionales a muestras de unidades individuales o de mezclas de plasmas de donaciones previas (como mínimo hasta 6 meses antes de la última donación negativa). En tales casos las donaciones que no han sido procesadas serán identificadas y retiradas.

9.5 Se realizará una evaluación cuidadosa de la información recibida, con vistas a determinar si ésta compromete la seguridad de los lotes de producto distribuidos y se requiere su retirada, según lo establecido en el sistema de retirada de productos del fabricante.

9.6 Se llevará a cabo, tan pronto como se reciba la información, una revaloración de toda la documentación del lote o lotes involucrados.

9.7 Los resultados de esta evaluación se pondrá inmediatamente a disposición del CECMED, para su conocimiento y acciones correspondientes, en cualquier caso donde existan evidencias de que una donación contribuyente a un pool de plasma se encontraba infectada con VIH o Hepatitis A, B ó C y se brindarán los argumentos del fabricante respecto a la continuación de la fabricación a

partir del pool implicado o de la retirada de(los) producto(s).

9.8 Respecto al riesgo de transmisión de CJD (esporádica, familiar o iatrogénica) por la vía de productos derivados del plasma, así como de la variante de CJD (vCJD), los requerimientos internacionales, adoptados en esta Regulación, establecen que:

- ✓ La vCJD presenta características diferentes a la CJD esporádica, familiar o iatrogénica. El conocimiento sobre la base de estudios con otros agentes de encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) sugiere que la transmisión de vCJD por productos medicinales derivados del plasma humano es muy improbable.
- ✓ Como medida de precaución, resulta prudente retirar del mercado lotes de productos medicinales derivados del plasma, si un donante para un pool de plasma es posteriormente considerado, por un centro de referencia reconocido, altamente sospechoso de presentar vCJD.

9.9 Para el caso de medicamentos esenciales, que se encuentren involucrados en una situación como la expresada en 9.8, y siempre que no existan alternativas posibles, serán sometidos a la consideración del CECMED, que determinará las acciones a seguir, realizando una valoración riesgo – beneficio en cada caso.

10. Bibliografía

10.1 WHO, Technical Report Series, No. 822, 1992. Annex 2: Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products.

10.2 HO, Technical Report Series No. 840, 1994, Annex 2: Requirements for the collection, processing and quality control of blood, blood components and plasma derivatives.

10.3 WHO, Technical Report Series, No. 822, 1992. Annex 1: Good Manufacturing Practices for biological products.

10.4 CPMP/BWP/269/95, rev.3, 2001. Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products.

10.5 CPMP/BWP/391/95. Annex IV: Implementation of CPMP/117/95 Recommendation “Intramuscular Immunoglobulin Nucleic Acid Amplification Tests for HCV RNA Detection”.

10.6 CPMP/BWP/390/97: The Introduction of Nucleic Acid Amplification Technology (NAT) for the Detection of Hepatitis C Virus in Plasma Pools. Addendum to Note for Guidance on Plasma Derived Medicinal Products (CPMP/BWP/269/95).

10.7 Guía Internacional Armonizada para Ingredientes Farmacéuticos Activos. OMS. 1997.

10.8 Regulación 16/2000: Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos. Cuba.

10.9 Regulación 6/94: Buenas Prácticas de Producción de Productos Biológicos. CECMED. Cuba.

10.10 Regulación 1/99: Especificaciones de calidad para la sangre humana obtenida por donación. CECMED. Cuba.

10.11 Regulación 4/96: Buenas Prácticas para Bancos de Sangre. CECMED. Cuba.

10.12 Resolución Ministerial 148-97 Selección de Donantes de Sangre. Cuba.

10.13 Regulación 5-97: Requisitos del Plasma Humano como Materia Prima Farmacéutica. CECMED. Cuba.

10.14 Regulación 9/98: Obtención de plasma humano mediante plasmaféresis productiva automatizada. CECMED. Cuba.

10.15 Regulación 13/2000: Inmunización de donantes de plasma específico. CECMED. Cuba.

10.16 Regulación 16/2000. Anexo 4. “Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Estériles”. CECMED. Cuba. 2003.