

# AMBITO REGULADOR

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

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA, 16/07/04 AÑO IV  
SUSCRIPCIÓN: [ambitor@cecmec.sld.cu](mailto:ambitor@cecmec.sld.cu)

NÚMERO 00-31  
ISSN 1684-1832

**INFORMACIÓN A LOS LECTORES:** En esta edición de nuestro Boletín publicamos las siguientes regulaciones vigentes del CECMED:

1. Anexo No 03 Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Herbarios de la Regulación 16-2000 Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos. (pág. 1)
2. Regulación No. 33-2003 Cambios al proceso de producción de productos biológicos registrados. comparación de productos biológicos. (Pág. 5)

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

RESOLUCIÓN No. 58/2003

**POR CUANTO:** Por la Resolución Ministerial No. 152 del 29 de Diciembre de 1999, el que resuelve 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 la Calidad de los Medicamentos (CECMED).

**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:** Por Resolución Ministerial No. 167 de 6 de octubre del 2000 aprobó y puso en vigor las "Buenas Prácticas de Fabricación para Productos Farmacéuticos" facultando al Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud, para efectuar cualquier actualización del mismo.

**POR CUANTO:** Por Resolución Ministerial No. 120 del 12 de agosto de 1994 se establecieron las funciones y atribuciones del Centro Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), entre las que se encuentran realizar inspecciones a los centros para verificar el

cumplimiento de las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos.

**POR CUANTO:** El desarrollo científico en el ámbito Médico Farmacéutico, la utilización de nuevas tecnologías y las particularidades para la fabricación y comercialización de los medicamentos herbarios, han originado la necesidad de adicionar algunas especificaciones a la Regulación No. 16 del 2000, "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos", anexando a la mencionada Regulación, las "Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos Herbarios".

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

**RESUELVO:**

**PRIMERO:** Aprobar y poner en vigor las especificaciones efectuadas a la Regulación No. 16 del 2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos", Anexo No. 03 "Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos Herbarios".

**SEGUNDO:** El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en los requisitos que se aprueban y que se anexan al Reglamento, así como proponer cualquier modificación que se considere.

**TERCERO:** Comuníquese a cuanta persona natural y jurídica corresponda conocer de lo dispuesto en la presente Resolución, publíquese en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento y archívese copia en el expediente correspondiente.

Dada en la Ciudad de La Habana a los 5 días del mes de Agosto del año 2003.

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá  
Director

**ANEXO No. 03**  
**BUENAS PRÁCTICAS DE FABRICACIÓN**  
**DE MEDICAMENTOS HERBARIOS**

**DE LA REGULACIÓN No. 16/2000**  
**DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS**  
**PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS**  
**FARMACÉUTICOS**

### 1.- Generalidades

1.1- Las Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, es el documento aplicable en nuestro país que establece las consideraciones generales que un productor tendrá en cuenta para lograr la calidad, seguridad y eficacia deseada al producir un medicamento; en el caso de los medicamentos herbarios, existen particularidades, como son, el control de los materiales de partida, el almacenamiento y el proceso de producción en sí, que conllevan a definir determinados aspectos específicos, los cuales se tratarán independientemente y conforme a sus características propias. De este hecho se desprende la necesidad de elaborar el siguiente documento a modo de anexo, que establezca las pautas que rijan estas producciones

1.2- El objetivo de esta regulación es establecer los requisitos indispensables para el cumplimiento de las condiciones exigidas para la fabricación y comercialización de los medicamentos herbarios y serán de estricto cumplimiento en todos aquellos laboratorios destinados a este fin.

### 2. Definiciones:

**Denominación científica:** Nombre en latín actualizado de una droga vegetal que permite ubicarla taxonómicamente según normas internacionales reconocidas. Incluirá familia, género, especie y autor

**Denominación común:** Nombres comunes con los que se conoce la especie.

**Excipientes:** Sustancia que a las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, carece de actividad farmacológica, sin excluir la posibilidad de que determinados excipientes puedan causar reacciones alérgicas o efectos indeseables. Se emplean a fin de dotar a la forma farmacéutica de características que aseguren la estabilidad, biodisponibilidad, aceptabilidad y facilidad de administración de uno o más sustancias activas, así como dar una forma o consistencia adecuada a la preparación.

**Extractos:** Preparaciones concentradas de consistencia líquida, sólida o intermedia, obtenidas normalmente a partir de material animal o vegetal desecado. Para algunas preparaciones, el material a extraer puede requerir un tratamiento previo, como por ejemplo, inactivación de enzimas, trituración o desengrasado. Los extractos se preparan por maceración, percolación o por otros métodos validados adecuados que utilizan etanol u otro disolvente. Después de la extracción, si es necesario, se eliminan las sustancias no deseadas.

**Material de partida:** Sustancias activas o excipientes que se emplean para la fabricación de productos farmacéuticos, así como el envase que contiene al producto terminado.

**Marcadores:** Son constituyentes que forman parte de las drogas vegetales o de sus preparados y tienen interés únicamente con propósito de control, independientemente de tener actividad terapéutica o no. Si se conocen las sustancias activas de la droga vegetal, éstas serán los marcadores de elección. Puede servir para calcular la cantidad de droga vegetal o sus preparaciones en el producto final.

**Medicamentos Herbarios:** Productos medicinales acabados y etiquetados cuyas sustancias activas están formadas por partes aéreas o subterráneas de plantas, u otro material vegetal, o combinaciones de éste, o en estado bruto o en forma de preparaciones vegetales, que se utiliza con fines terapéuticos. Pueden contener excipientes además de las sustancias activas.

Cuando el material vegetal se combina con sustancias químicamente definidas o sus mezclas (aún cuando fuesen constituyentes aislados de plantas) no se consideran medicamentos herbarios.

**Preparado vegetal:** Droga vegetal molida o pulverizada, extractos, tinturas, aceites grasos o esenciales, jugos, bálsamos, gomas o resinas procesadas, látex, etc., preparados a partir de drogas vegetales y preparaciones cuyas producciones comprendan procesos de fraccionamiento, purificación y concentración. También pueden formar parte de los preparados otros componentes tales como solventes, diluentes y preservantes.

**Preparaciones oficinales:** Cualquier producto medicinal que es preparado en la farmacia de manera artesanal o semiindustrial, de acuerdo con las indicaciones de una Farmacopea o Norma y que se destina directamente al paciente que es servido por esa farmacia en particular.

**Sustancias activas:** Sustancias o mezclas de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico específico, o bien, que sean profármacos que al ser administrados al organismo adquieran actividad farmacológica. La droga vegetal o preparado vegetal se consideran sustancias activas.

**Tinturas:** Preparaciones líquidas obtenidas generalmente a partir de materias primas vegetales o animales desecadas. En ciertos casos, las materias a extraer pueden requerir un tratamiento previo, como inactivación de enzimas, mouturación o desengrasado. Las tinturas se obtienen por maceración, percolación u otros procedimientos apropiados y validados, utilizando alcohol de graduación adecuada. Se pueden preparar igualmente por disolución o dilución de un extracto en etanol de concentración adecuada. Se obtienen generalmente utilizando 1 parte de droga y 10 partes de disolvente de extracción. Las tinturas suelen ser transparentes. En reposo pueden formar un ligero sedimento, siempre que la composición de la tintura no se modifique de modo significativo.

### 3. Aseguramiento de la Calidad.

#### 3.1- Requisitos exigidos en las pruebas a las materias primas

3.1.1- En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante una comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y una auditoría in situ de la capacidad del proveedor. Los certificados contendrán la siguiente información:

- Identificación del proveedor, firma de funcionario competente y declaración de la idoneidad del primero.
- Nombre y número de lote del material sometido a prueba.
- Indicación de las especificaciones y métodos empleados.

Indicación de los resultados obtenidos en las pruebas y fecha de las mismas

### 4. Control de la Calidad:

4.1- El personal de Control de Calidad tendrá conocimientos específicos en productos medicinales herbarios de manera que sea capaz de llevar a cabo ensayos de identificación y reconocer adulteración, determinaciones de la calidad microbiológicas, no uniformidad dentro de un lote de drogas crudas.

#### 4.2- Muestreo:

4.2.1- Dado el hecho que las drogas crudas son un agregado de plantas individuales y contienen un elemento de heterogeneidad, sus muestreos se llevarán a cabo con cuidados especiales por personal con conocimientos específicos. Cada lote será identificado con su documentación propia.

#### 4.3- Ensayos:

4.3.1-La identidad y calidad de las preparaciones de droga vegetal y de producto terminado se ensayará como se describe a continuación:

- Los ensayos de control en el producto terminado permitirán la determinación cuantitativa y cualitativa de la composición de los ingredientes activos y darán una especificación usando marcadores si los constituyentes con actividad terapéutica son desconocidos. En el caso de drogas vegetales o preparaciones de drogas vegetales con constituyente de actividad terapéutica conocida, tendrán que ser especificados estos constituyentes y determinados cuantitativamente.

Si un medicamento herbario contiene diversas drogas vegetales o preparaciones de diversas drogas vegetales y no es posible realizar una determinación cuantitativa de cada

ingrediente activo, la determinación se llevará a cabo para la mezcla.

Se justificará la necesidad de realizar este procedimiento.

#### 4.4- Estudios de Estabilidad:

4.4.1- No bastará con determinar la estabilidad únicamente de los constituyentes con actividad terapéutica conocida, puesto que los materiales vegetales o las preparaciones vegetales en su totalidad se consideran como la sustancia activa. Hay que demostrar igualmente, hasta donde sea posible, por ejemplo, mediante la comparación de los cromatogramas, que las otras sustancias presentes son estables y que su contenido, como proporción del total, permanece constante.

4.4.2- Si un medicamento herbario contiene varios materiales vegetales o preparaciones de varios materiales vegetales y no es factible determinar la estabilidad de cada sustancia activa, la estabilidad del producto se determinará mediante métodos como la cromatografía, métodos de valoración de uso general y pruebas de sus propiedades físicas y organolépticas u otras pruebas adecuadas.

### 5. Documentación:

#### 5.1- Documentos:

5.1.1- La fórmula maestra es una de las partes integrantes del expediente maestro, existirá para cada producto y cada tamaño de lote que vaya a ser fabricado y además de todos los parámetros exigidos en las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, incluirá:

- Nombre y cantidad de cada ingrediente activo por unidad de dosis o medida del producto terminado, declarando la masa o medida total de cada forma de dosis. Se especificará si la sustancia activa es un extracto, la planta molida o parte de la misma.

#### 5.1.2- Especificaciones:

- Especificaciones de los materiales de partida:

Además de las especificadas en la guía general de BPF, las especificaciones para la droga vegetal y preparado vegetal, deberán incluir:

#### Droga vegetal:

- Denominación Científica en idioma latín (familia, género, especie, variedad y autoridad. Se recomienda la clasificación de Linneus).
- Características macroscópicas (forma, tamaño, caracteres superficiales, textura y fractura).
- Características microscópicas (corte histológico y del polvo).
- Ensayos de identificación para sustancias activas conocidas o marcadores.
- Ensayos de identificación para la mezcla de componentes donde no se conoce la sustancia activa o marcador.

- Cuantificación de (las) sustancia(s) activa(s) o marcador(es) (de ser posible).
  - Ensayos para cenizas totales y cenizas insolubles en ácidos hidroalcohólicos.
  - Ensayos para determinar materias extrañas y límites de aceptación.
  - Contenido de agua.
  - Ensayos para metales pesados y para probables contaminantes y adulterantes. (Si procede).
  - Tamaño de partículas (si procede).
  - Ensayos para determinar límites microbiológicos y aflatoxinas.
  - Peso promedio.
- Algún tratamiento usado para reducir contaminación por microorganismos u otras fuentes de contaminación se documentará

## Preparado vegetal:

- Definición.
- Características organolépticas.
- Ensayos de identificación a los ingredientes activos conocidos o marcadores. (De ser posible).
- Ensayos de identificación para la mezcla de componentes donde no se conoce la sustancia activa o marcador.
- Cuantificación de (las) sustancia(s) activa(s) o marcador(es), cuando sea posible.
- Determinación de la densidad (para soluciones).
- Determinación del contenido de agua (para sólidos).
- Determinación de solventes residuales. (Si procede)
- Ensayos para la determinación del índice de refracción.
- Ensayos para la determinación del contenido alcohólico.
- Ensayos para la determinación de sólidos totales.
- Determinación de pH.
- Ensayos para la determinación de la calidad microbiológica.
- Peso o volumen promedio, según sea el caso.
- Requisitos cualitativos y cuantitativos:

Estos se expresarán de las siguientes formas:

## 1. Droga vegetal:

- a) Declarar la cantidad de droga vegetal; o bien
- b) La cantidad de droga vegetal puede indicarse como un intervalo de valores que corresponda a una cantidad definida de constituyentes de actividad terapéutica conocida.

Ejemplo:

<b>Nombre de la sustancia Activa</b>	<b>cantidad</b>
Sennae folium	a) 900mg o b) 830 – 1000mg, que corresponden a 25 mg de glucósidos de hidroxiantraceno, calculados como senósido B

## 2. Preparación vegetal:

- a) Hay que declarar la cantidad equivalente o la razón entre el material vegetal y la preparación vegetal (esto no se aplica a los aceites grasos o esenciales); o bien
- b) La cantidad de la preparación vegetal se puede indicar como un intervalo de valores, que corresponda a una cantidad definida de constituyentes con actividad terapéutica conocida.

Es preciso indicar la composición de cualquier disolvente o mezcla de disolventes usados y la proporción entre el peso del material y el volumen del solvente; si es etanol se expresará su porcentaje. Se señalará el estado físico del extracto.

Si durante la fabricación de la preparación vegetal se agrega cualquier otra sustancia para ajustar el nivel de los constituyentes de actividad terapéutica conocida, o con cualquiera otra finalidad, la sustancia o sustancias agregadas se describirán como “otros ingredientes” y el extracto como la “sustancia activa”.

Ejemplo:

<b>Nombre de la Sustancia Activa</b>	<b>cantidad</b>
Sennae folium	a) 125mg de extracto etanólico (8:1) o 125 mg de extracto etanólico, equivalentes a 1000 mg. de Sennae folium, o bien b) 100 – 130 mg. de extracto etanólico (8:1), que corresponden a 25 mg de glucósidos de hidroxiantraceno, calculados como senósido B.

**Otro ingrediente**

Dextrina 20 – 50 mg.

Especificaciones del producto terminado:

- Además de las exigidas en las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, incluirá el nombre científico de la planta de la que proceda la droga vegetal.
- Las pruebas de control del producto acabado permitirán la determinación cualitativa y cuantitativa de las sustancias activas. Si se conoce la actividad terapéutica de los constituyentes, se especificará. Cuando esto no es factible, las especificaciones se basarán en la determinación de marcadores.
- Si el producto acabado o la preparación contiene varias drogas vegetales y no es factible la determinación cuantitativa de cada sustancia activa, se puede determinar el contenido combinado de varios principios activos. Hay que justificar la necesidad de este tipo de procedimiento.

## 6. Instalaciones

### 6.1- Áreas de Producción

6.1.1- Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos a base de recursos naturales, estarán diseñadas y construidas de tal manera que faciliten la higienización adecuada. Cuando se alterne la fabricación con medicamentos de síntesis se tendrán procedimientos de limpieza validados

6.1.2- Condiciones especiales se tomarán durante el muestreo, pesada, mezcla y operaciones de procesamiento de drogas crudas, siempre que se genere polvo, garantizándose la limpieza y evitando la contaminación cruzada como por ejemplo: con extracción de polvos, instalaciones segregadas, etc.

### 6.1.3- Áreas de secado y molinado

- El secado y molinado de la droga vegetal se realizará en áreas independientes y separadas de las demás áreas de producción.
- Esta área contará como mínimo con recolectores de polvo y extracción de aire que garantice la protección del medio ambiente.
- El personal que trabaja en estas áreas tendrá y usará los elementos de seguridad individual necesarios (por ejemplo, protectores de oídos y máscara con filtro para protegerse del polvo).

### 6.1.4- Área de líquidos y semisólidos no estériles

- Esta área comprende las secciones propias para la elaboración de extractos, jarabes, elixires, emulsiones, suspensiones, soluciones, ungüentos, cremas y geles.

### 6.1.5- Área de sólidos no estériles

- Esta área puede estar compuesta por diferentes secciones que de acuerdo con el proceso unitario, pueden ser independientes o delimitadas por zonas: mezcla, granulación, compresión (tabletas), llenado de cápsulas y grageas.
- Se contará con la zona de lavado de materiales y equipos necesarios para el buen desarrollo del proceso.
- La limpieza de esta área entre una producción y otra, garantizará que no queden residuos del producto anterior ni microorganismos patógenos.

### 6.2- Área de almacenamiento:

6.2.1- Existirá un área para las drogas crudas no procesadas separada de las demás.

6.2.2- El área de almacenamiento será bien ventilada y equipada de forma tal que brinde protección contra la entrada de insectos u otros animales especialmente roedores.

6.2.3- Se tomarán medidas efectivas para prevenir que se propaguen algunos tipos de animales y microorganismos que vengan con la planta cruda y así prevenir la contaminación cruzada.

6.2.4- Los recipientes estarán bien identificados y situados de manera que se permita la circulación libre del aire.

6.2.5- Especial atención se brindará a la limpieza y buen mantenimiento de las áreas de almacenamiento particularmente cuando se genera polvo.

6.2.6- El almacenamiento de plantas, extractos, tinturas y otras preparaciones requerirá condiciones especiales de humedad, temperatura y/o protección de la luz. Estas condiciones deberán asegurarse y monitorearse.

## 7. Materiales:

El principal objetivo de un laboratorio de productos farmacéuticos con base en recursos naturales es elaborar productos terminados, mediante una combinación de materiales (recurso natural, sustancias auxiliares y materiales de envase y rotulado). Se debe prestar atención especial a los materiales empleados.

### 7.1- Materias primas:

7.1.1 El cultivo de la planta medicinal cumplirá con las Normas Ramales de la Agricultura 1141 y 1142 y con los requisitos de:

- Cultivo para ser usado como planta medicinal.
- Especificaciones para la identidad del material vegetal.
- Especificaciones microbiológicas.

7.1.2 Cuando se trate de droga vegetal el fabricante exigirá al proveedor la entrega de un registro de calidad en el cual garantice la identidad, calidad microbiológica y los demás requisitos exigidos por el comprador.

### 7.2- Materiales de Referencia:

7.2.1 Las sustancias de referencia pueden estar disponibles en forma de sustancias de referencia oficiales, sustancias de referencia preparadas y validadas por el fabricante y como patrón de referencia herbario para usarlas en pruebas comparativas, por ejemplo, el examen visual, microscópico y la cromatografía.

7.2.2 Se mantendrán en un área segura bajo la responsabilidad de una persona designada para el efecto; esta condición es de estricto cumplimiento, cuando la sustancia de referencia es material vegetal, que ha sido clasificado previamente por un herbario reconocido internacionalmente (Herbario de la Academia de Ciencias, Herbario del INIFAT o Herbario del Jardín Botánico Nacional).

**8. Producción**

8.1- Instrucciones en el procesamiento o fabricación.

8.1.1- Las instrucciones en el procesamiento describirán las diferentes operaciones llevadas a cabo tanto sobre la planta cruda, como de su cosecha, tales como desecación, triturado y tamizado e incluirán tiempo de secado, temperatura y métodos usados para controlar fragmentos o tamaño de partículas

8.1.2- Describirán además medidas de seguridad en el tamizado u otros métodos para retirar materiales extraños.

8.1.3- Se incluirán los detalles de cualquier proceso, como la fumigación, usado para disminuir la contaminación microbiana, junto con los métodos para determinar el grado de tal contaminación.

8.1.4- Para la producción de una preparación vegetal, se incluirán detalles de vehículos o disolventes que pueda utilizarse, tiempo y temperatura de extracción, detalles de la concentración y método usado.

**9. Bibliografía:**

1. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 32<sup>o</sup> informe. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 1992: 46-54; 78-80 (OMS. Serie de Informes Técnicos. N° 823).
2. Quality control methods for medicinal plant materials. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 1992 (documento inédito WHO/PHARM/92. 559/rev. 1).
3. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas: 34<sup>o</sup> informe, Ginebra, Organización Mundial de la Salud. 1996: 124-129 (OMS. Serie de Informes Técnicos. N° 863).
4. The rules governing medicinal products in the European Union. Eudralex. Volume 4. Pharmaceutical legislation. Medicinal products for human and veterinary use. Good manufacturing practices. Annex 7 "Manufacture of herbal medicinal products".
5. Anexo Técnico de la Resolución por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufacturas de Productos Farmacéuticos con base en Recursos Naturales Vigentes. Colombia 1998.
6. Regulación N° 16-2000 "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos".
7. Guidance for Industry. Botanical Drug Products. Draft Guidance. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Administration. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2000.

**REGULACIÓN No. 33 - 2003****CAMBIOS AL PROCESO DE PRODUCCION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS. COMPARACIÓN DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS****1. GENERALIDADES**

- 1.1 Como sucede en toda producción, en la esfera de la producción de medicamentos pueden concebirse cambios en la fabricación, con el propósito de mejorar la calidad y el rendimiento, así como elevar la eficiencia de la misma. Estos cambios sin embargo, pudieran incidir en la identidad, pureza, calidad o potencia / fortaleza, características que están relacionadas con la seguridad y eficacia del producto.
- 1.2 Hasta muy recientemente, un cambio importante en la fabricación de un producto biológico requería invariablemente de la realización de ensayos clínicos extensivos para determinar si el producto continuaba manteniendo los atributos de seguridad y eficacia característicos. Las regulaciones y criterios actuales han permitido ganar más claridad en cuanto a este polémico asunto. Teniendo en consideración los conocimientos actuales de la estructura molecular y su funcionamiento biológico, actualmente se acepta que mediante ensayos analíticos y funcionales el productor pueda demostrar equivalencia entre el producto ya registrado y el "nuevo producto", sin que necesariamente se requiera la repetición de ensayos clínicos, al menos tan extensivos como los que fueron necesario realizar para autorizar su comercialización. Sin embargo, tanto estos ensayos como estudios en animales, pudieran requerirse si se considera que son indispensables para sustentar el cambio propuesto.
- 1.3 Esta regulación tiene el objetivo de servir como guía a todos los fabricantes de productos biológicos cuando se introducen cambios en el proceso de producción, y brinda pautas respecto a los estudios que el productor requiere acometer, para demostrar que el producto resultado del cambio es comparable al original. Corresponde al solicitante y/o fabricante la demostración de la similitud entre ambos, utilizando la metodología apropiada en cada caso.
- 1.4 Este documento es aplicable a los productos biológicos registrados en el Registro Sanitario de Medicamentos de la República de Cuba.

## 2. DEFINICIONES

- 2.1 **Biológico.** Producto utilizado para fines de la prevención (vacunas), del tratamiento (citoquinas, hormonas), o del diagnóstico *in vivo* (anticuerpos monoclonales) de ciertas enfermedades y que son obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Los productos biológicos incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alérgicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, etc. Las fuentes y métodos de producción son variados: cultivo de células de microorganismos, extracción a partir de tejidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma, propagación de microorganismos en embriones o animales, etc.
- 2.2 **Cambio.** A los efectos de este documento, se considera como cambio cualquier modificación introducida en el proceso de producción y/o el control, que conlleva a variaciones en aspectos contenidos en el Registro Sanitario del Medicamento. En dependencia del nivel de impacto sobre la calidad, seguridad y eficacia, los cambios al proceso pueden clasificarse como:
- 2.3 **Cambios mayores.** Son aquellos que tienen una gran potencialidad de incidir negativamente sobre la identidad, fortaleza / potencia, calidad, y pureza, características determinantes sobre la calidad, la seguridad y eficacia del producto.
- 2.4 **Cambios menores.** Son aquellos cambios que se consideran tienen una potencialidad mínima de afectar la identidad, fortaleza / potencia, calidad, y pureza del producto.
- 2.5 **Comparación de productos.** Es el ejercicio que realiza el solicitante y/o fabricante para demostrar mediante ensayos químicos, físicos y biológicos, además de ensayos en animales y estudios clínicos en humanos (si se requiriesen), de que el producto antes y después del (los) cambio(s) muestra similar comportamiento en cuanto a identidad, fortaleza / potencia y pureza, conservándose los atributos de calidad, seguridad y eficacia característicos.
- 2.6 **Reproceso:** Reelaboración de todo o parte de un lote de producto (ingrediente farmacéutico activo o productos finales) de calidad inaceptable en una etapa definida de la producción, de tal forma que se alcance su aceptabilidad por medio de una o más operaciones adicionales.
- 2.7 **Productos finales:** Se refiere a los graneles, tanto ingredientes activos como productos formulados.
- 2.8 **Producto farmacéutico innovador (innovador, líder, pionero):** Medicamento que se emplea como producto de referencia. Generalmente, el producto farmacéutico innovador ha sido el primero en ser autorizado para su comercialización (generalmente como producto

patentado) sobre la base de estudios de eficacia, seguridad y calidad. Cuando estos medicamentos han estado disponibles en el mercado por muchos años puede que resulte difícil la identificación del producto farmacéutico innovador.

- 2.9 **Producto farmacéutico intercambiable:** El producto farmacéutico intercambiable es aquel que es terapéuticamente equivalente al producto de referencia o innovador.

- 2.10 **Producto farmacéutico multiorigen:** Los productos farmacéuticos multiorigen son productos farmacéuticamente equivalentes que pueden o no ser terapéuticamente equivalentes. Los productos farmacéuticos multiorigen que son terapéuticamente equivalentes son intercambiables.

- 2.11 **Producto terminado:** Producto farmacéutico que ha pasado por todas las fases del proceso de producción y acondicionamiento (llenado, envase, rotulado). El producto terminado constituye el medicamento que se comercializa y/o se pone en venta.

Dada la experiencia acumulada durante años de trabajo y las características de los trámites de modificación presentados al CECMED y teniendo en cuenta documentos y criterios de otras Autoridades Reguladoras de Medicamentos que en el ámbito internacional han identificado la necesidad de establecer criterios técnicos relativos al control y aprobación de los cambios en el proceso de fabricación de los productos biológicos, a continuación se presentan algunos ejemplos de los cambios que suelen ocurrir con mayor frecuencia:

## 3. CAMBIOS MAYORES

### 3.1 *Cambios al proceso de producción:*

- 3.1.1 Establecimiento de un nuevo Banco Maestro de Células.
- 3.1.2 Extensión del tiempo de crecimiento de los cultivos con incremento significativo en el número de duplicaciones celulares por encima de los estudios de validación realizados.
- 3.1.3 Procedimientos de recobrado nuevos o modificados.
- 3.1.4 Procesos de purificación nuevos o modificados.
- 3.1.5 Cambios químicos o en la formulación de las soluciones utilizadas en el proceso de purificación.
- 3.1.6 Un cambio en la secuencia de las etapas del proceso, adición, eliminación o sustitución de una de las etapas.
- 3.1.7 Método de reproceso del producto, que no se encuentre aprobado en el Registro Sanitario del Medicamento.

3.1.8 Cambios en el nivel de escalado de la producción (en ambas direcciones), involucrando cambios en el equipamiento, parámetros de proceso o método de producción.

3.1.9 Cambios en los parámetros de proceso (ej.: ciclo de crecimiento, medios cromatográficos, proceso de filtración).

3.1.10 Cambio en los componentes, el procedimiento y parámetros establecidos en los procesos de conjugación.

3.1.11 Cambio en el volumen de llenado por bulbo o vial para el tamaño del lote de producción aprobado.

### 3.2 **Cambios en la metodología de control**

3.2.1 Cambio en las especificaciones de calidad de los materiales de referencia, del ingrediente farmacéutico activo (IFA) y del producto terminado.

3.2.2 Establecimiento de un nuevo método analítico para determinar la potencia, pureza e impurezas.

3.2.3 Supresión de un método de ensayo, o cambios que pueden variar la sensibilidad o especificidad del mismo.

3.2.4 Cambio del material de referencia interno, resultando en la modificación de las especificaciones del nuevo material de referencia.

3.2.5 Establecimiento de métodos de ensayo alternativos para el material de referencia, productos intermedios y producto terminado.

### 3.3 **Cambios en el producto**

3.3.1 Cambio en la composición del medicamento o de los materiales auxiliares (excipientes diferentes o nuevos, transportadores o tampones, estabilizadores, preservantes)

3.3.2 Cambio en la forma de dosis.

### 3.4 **Cambio en las instalaciones**

3.4.1 Cambio del sitio donde se efectúa la producción, adición de una nueva instalación o contrato de una etapa de producción que se llevará a cabo en una instalación diferente, o cambios en la localización de etapas del proceso de producción (local, edificio etc.), utilización de un área o instalación no aprobada.

3.4.2 Renovación de la estructura, que produce variaciones en los flujos de producción, materiales o de personas.

3.4.3 Cambios en la calidad del aire, el agua y en los flujos de materiales y de personal.

3.4.4 Conversión de un área dedicada a la producción de un producto a la producción de multipropósito, utilizando el mismo equipamiento y personal.

3.4.5 Cambio de sitio o instalación donde se realizan los ensayos de comprobación de una especificación de calidad dada para productos intermedios y/o finales (ej.: de un laboratorio contratado al laboratorio del solicitante, de un laboratorio contratado a otro, del laboratorio del solicitante a un nuevo laboratorio que se ha contratado).

### 3.5 **Cambios en el equipamiento**

3.5.1 Sustitución de un equipo por otro de similar diseño y principios operativos pero que no son idénticos.

3.6 Cambios relacionados con los estudios de estabilidad

3.6.1 Eliminación de ensayos o modificación de criterios de aceptación para el protocolo de estabilidad.

3.6.2 Extensión en el período de vencimiento y/o cambian las condiciones de almacenamiento, en la composición del contenedor / tapón u otras condiciones que las utilizadas en el estudio de vida real, según el estudio de estabilidad aprobado en el Registro Sanitario del Medicamento.

3.6.3 Cambios en las condiciones de almacenamiento de los productos intermedios y producto terminado (basado en el protocolo del estudio de estabilidad a tiempo real aprobado por el CECMED y que afecta también el etiquetado del producto).

El solicitante y/o fabricante está en él deber de investigar y demostrar el grado o nivel de impacto del (los) cambio(s) propuesto(s) sobre la estabilidad del IFA y/o producto terminado. En este sentido, la necesidad o no de la presentación de nuevos estudios de estabilidad será evaluada caso a caso. Cuando se requieran nuevos estudios, se tendrán en consideración las regulaciones que al efecto ha emitido el CECMED (Regulación 23-2000 Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Farmacéuticos Nuevos y Conocidos, y la Regulación 25-2000 Requerimientos de los Estudios de Estabilidad para el Registro de Productos Biológicos y Biotecnológicos).

### 3.7 **Cambios en el personal clave**

3.7.1 Los cambios del personal clave de las organizaciones de producción y control deben informarse al CECMED, así como enviar la documentación que fundamente la competencia (ej: el CV de la persona) del nuevo personal para la función a realizar.

## 4. **CAMBIOS MENORES**

### 4.1 **Cambios al proceso de producción**

- 
- |  |  |
|--|--|
| <p>4.1.1 Adición de cadenas de procesos duplicados o unidad de procesos (ej. : procesos de fermentación, o columnas de purificación duplicadas, sin cambios en los parámetros del proceso).</p> <p>4.1.2 Incorporación de un producto adicional en un área de producción multipropósito, aprobada previamente, usando el mismo equipamiento o personal, siempre y cuando se demuestre que no sean necesarios cambios en el procedimiento de limpieza ya validado, y no existan requerimientos adicionales en la contención.</p> <p>4.1.3 Cambios en el tamaño del lote de fermentación, usando el mismo equipo y sin cambio en las especificaciones de calidad de los productos finales.</p> <p>4.1.4 Incremento en la escala de producción aséptica del producto terminado, sin cambios en el equipamiento (ej. : incremento en el número de viales llenados).</p> <p>4.1.5 Establecimiento de un nuevo Banco de Células de Trabajo derivado de un Banco Maestro de Células previamente aprobado.</p> <p>4.1.6 Cambio de proveedor del material de envase primario (tapones, bulbos, sellos), sin que ello implique cambios en la composición de dichos materiales y cumpliendo con las especificaciones establecidas y ya aprobadas.</p> <p>4.1.7 Cambio en el procedimiento para efectuar la cosecha, procedimientos de mezclado, sin afectación del método de fabricación, recobrado, condiciones de almacenamiento, sensibilidad en la detección de agentes adventicios, o en el escalado de producción (ej. : recolección en pequeñas cantidades para mejorar la eficiencia del proceso).</p> <p>4.1.8 Uso de envases alternativos para el almacenamiento de los productos intermedios, sin que impliquen cambios en la calidad del material de envase ni sobre la esterilidad y pirogenicidad del material envasado.</p> <p>4.1.9 Cambio del tamaño del lote de granel listo para formular, sin cambiar el nivel de escalado.</p> <p>4.2 Cambios en la metodología de control</p> <p>4.2.1 Adición de ensayos y/o establecimiento de límites más estrechos de las especificaciones para productos intermedios.</p> <p>4.2.2 Cambios en las condiciones de almacenamiento del estándar de referencia, basado en los datos generados del estudio de estabilidad, cuyo protocolo ha sido aprobado previamente.</p> | <p>4.2.3 Extensión del período de validez del material de referencia interno, basado en el estudio a tiempo real, en correspondencia con el protocolo aprobado.</p> <p>4.2.4 Modificaciones en los procedimientos de ensayo sin que constituya un cambio básico de la metodología analítica o en las especificaciones de liberación existentes, demostrándose que el cambio está sustentado por un estudio de validación.</p> <p>4.2.5 Reemplazo del patrón de referencia interno de acuerdo a los PNOs y las especificaciones declaradas en el registro del producto.</p> <p>4.2.6 Estrechamiento en el rango de especificaciones para el patrón de referencia existente, de forma tal que se brinde una mayor seguridad sobre la pureza y potencia del producto.</p> <p>4.2.7 Establecimiento de un método de ensayo alternativo para él(los) patrón(es) de referencia, paneles de liberación o productos intermedios, excepto para los ensayos de liberación de productos finales para producción posterior.</p> <p>4.3 <b>Cambio en las instalaciones</b></p> <p>4.3.1 Cambio en la disposición de las instalaciones o el equipamiento sin que se afecte el proceso de producción.</p> <p>4.4 <b>Cambios en el equipamiento</b></p> <p>4.4.1 Sustitución de un equipo por otro de idéntico diseño y principios operacionales, sin que se produzcan cambios en los parámetros del proceso y especificaciones de productos intermedios o finales.</p> <p>4.4.2 Reordenamiento de las operaciones que se realizan dentro de una misma área de producción de una instalación previamente aprobada, sin cambios en el equipamiento ni clasificación del área, observando todo lo referente al sentido de los flujos.</p> <p>4.4.3 Modificaciones en un área de producción aprobada, sin que éstas afecten adversamente la seguridad, pureza y potencia del producto (ej. : adición de particiones interiores, paredes para incrementar el control sobre el ambiente, sustitución o adición de nuevas superficies para favorecer las operaciones de limpieza e higienización).</p> <p>4.4.4 Expansión de los sistemas de apoyo al proceso (ej.: agua para inyección - añadir un lazo adicional de agua para inyección con las mismas características de diseño y operatividad que los ya aprobados-, vapor, ventilación, aire acondicionado (HVAC)).</p> |
|--|--|

#### 4.5 **Cambios relacionados con los estudios de estabilidad**

- 4.5.1 Cambio en las condiciones de transportación (ej. : temperatura, envase o custodia) basado en los datos derivados de los estudios de estabilidad en el registro aprobado.
- 4.5.2 Cambio en el protocolo del estudio de estabilidad, que incluya rangos más estrechos en los parámetros de estudio (ej. : ensayos adicionales o especificaciones más estrechas).
- 4.5.3 Adición de más puntos de ensayo al protocolo de estabilidad.
- 4.5.4 Cambio en las condiciones de almacenamiento de los productos intermedios del proceso, en correspondencia con el protocolo aprobado.
- 4.6 Cambios en el personal clave
- 4.6.1 Cambios en el personal, excluyendo el personal responsable o aquellos que realizan esta función temporalmente.

### 5. EVALUACION DEL EFECTO DE LOS CAMBIOS Y CRITERIOS DE COMPARACION.

Un medicamento, en cuyo proceso de fabricación se hayan realizado cambios, sea de una categoría o de otra, puede autorizarse su comercialización una vez que el solicitante y/o fabricante que solicita o presenta el trámite de modificación para la introducción y aprobación del (los) cambio(s), demuestre que los efectos de dichos cambios sobre la identidad, fortaleza, calidad, pureza y potencia no provocan alteraciones en los factores relacionados con la seguridad y eficacia del producto y que constituyan elementos de riesgo.

El solicitante y/o fabricante deberá hacer una evaluación exhaustiva sobre el posible efecto que sobre la seguridad y eficacia del producto pudieran originarse al introducirse el(los) cambio(s). Generalmente se desarrolla un estudio comparativo previo y posterior al cambio para determinar si en definitiva se alcanzan resultados equivalentes o similares. La pregunta obligatoria y que contribuye al desarrollo de variados ejercicios de comparación, es la siguiente: ¿Es el producto fabricado después del cambio equivalente al producto fabricado antes de éste? Con frecuencia, las comparaciones de equivalencia requieren de criterios para establecer la comparación, con cálculos basados en los intervalos de confianza relativos. Por esta razón, entre otras, se plantea que *equivalente* no necesariamente significa *idéntico*.

La evaluación del efecto del (los) cambio(s) sobre la identidad, fortaleza, calidad, pureza o potencia de un medicamento, debe incluir la determinación, comportamiento y conformidad con las especificaciones de calidad aprobadas para sustancias intermedias, el ingrediente farmacéutico activo (IFA), y por supuesto el producto final. Para confirmar que el material afectado por él(los) cambio(s) continua cumpliendo las especificaciones declaradas, el solicitante, generalmente y según sea el caso donde aplique, debe realizar

ensayos adicionales para asegurar que la seguridad y eficacia del producto se mantienen y se mantendrán según lo demostrado y aprobado. La evaluación incluirá, según sea el caso, cualquier cambio en las propiedades químico-físicas, microbiológicas, biológicas, biodisponibilidad y/o perfiles de estabilidad.

La variedad y complejidad de los ensayos a realizar para demostrar la equivalencia antes y después del (los) cambio(s) dependerá del tipo o categoría del cambio, el tipo o clase de IFA o producto final que se trate y el efecto del(los) cambio(s) sobre la calidad del producto. Por ejemplo:

- Evaluación de los cambios en el perfil de impurezas y productos de degradación, lo que originará la aplicación de técnicas cromatográficas específicas. En dependencia del perfil de impurezas que se obtiene, se evaluará la necesidad de realizar ensayos toxicológicos para calificar la nueva impureza o producto de degradación que se encuentra por encima del valor permisible aprobado con anterioridad al cambio.
- Evaluación del efecto del cambio sobre la bioequivalencia del producto.

Al analizar cualquier diferencia que se derive como resultado del ejercicio de comparación, será trascendental el análisis no solo de la misma, sino del significado o implicaciones de la variación observada. Es por ello que se aconseja prestar la mayor atención a las consecuencias potenciales propias del cambio y no realizar clasificaciones *a priori* sobre la categoría del cambio para lograr alguna ventaja en el ámbito regulador.

En todo caso, los ejercicios de comparación se efectuarán mediante la evaluación de los resultados de ensayos validados y utilizando patrones de referencia caracterizados. Las principales estrategias de comparación están fundamentadas en:

#### 5.1 **Ensayos químico-físicos**

- 5.1.1 Ensayos químicos y físicos sensibles, capaces de detectar modificaciones potenciales en la estructura de las moléculas.
- 5.1.2 Ensayos de caracterización de la estructura e identidad del producto.
- 5.1.3 Ensayos utilizados para la liberación de lotes del producto y para demostrar la consistencia de la producción

#### 5.2 **Bioensayos**

- 5.2.1 Los bioensayos se realizarán para evaluar la actividad biológica. Pueden ser *in vivo* o *in vitro*.
- 5.2.2 Si el mecanismo (*in vivo*) de acción del producto fuera conocido, el bioensayo, cuando sea aplicable, será un reflejo de la actividad biológica.

5.2.3 El fabricante evaluará el grado de correspondencia que existe entre los bioensayos que se realizan y las características terapéuticas del producto (ej. : la inmunogenicidad en las vacunas).

5.2.4 En el caso que un producto tenga múltiples actividades, las cuales no están completamente correlacionadas con el mecanismo de acción para uso clínico, los productores llevarán a cabo más de un ensayo funcional.

### 5.3 **Ensayos adicionales**

5.3.1 El fabricante analizará la necesidad de realizar ensayos adicionales, en dependencia de los resultados que se alcancen con la metodología analítica utilizada (ensayos químicos, físicos, bioensayos).

5.3.2 Teniendo en consideración la categoría del(los) cambio(s), las evidencias presentadas sobre el nivel de impacto potencial sobre las características de calidad, seguridad y eficacia del producto, el CECMED podrá solicitar al productor la realización de estudios adicionales (estudios preclínicos y clínicos).

#### 5.3.3 **Ensayos preclínicos en animales**

En los casos en que se considere necesario, los estudios *in vivo* en animales se utilizarán en estudios de comparación para determinar:

- Parámetros farmacocinéticos.
- Actividad farmacodinámica.
- Evaluación de la toxicidad.

#### 5.3.4 **Estudios clínicos**

- Se realizarán estudios clínicos cuando un cambio (generalmente un cambio mayor) en la producción resulte en un producto con diferencias estructurales que repercuten en su actividad biológica y/o patrones farmacocinéticos, pudiéndose afectar la eficacia y la seguridad del mismo.
- Se realizarán estudios farmacológicos en humanos, para evaluar cambios, que puedan afectar la farmacodinamia o farmacocinética del producto, como por ejemplo un cambio en la formulación. Los estudios de farmacocinética y farmacodinamia siempre serán un complemento de los ensayos químico-físicos, aún cuando esta complementariedad no signifique definitivamente la similitud entre el producto antes y después del cambio.
- Corresponderá al solicitante y/o fabricante demostrar (protocolos de comparación) que no se requiere la realización de estudios clínicos

adicionales para demostrar la equivalencia del producto antes y después del(los) cambio(s).

## 6. **ESTRATEGIA DE COMPARACIÓN PARA EL CASO DE PRODUCTOS MULTIORIGEN.**

Este es probablemente el caso más complejo cuando se trate de ejercicios de comparación con vistas a garantizar la intercambiabilidad de dos IFAs y/o productos: el que se compara ("el nuevo") y el innovador. Documentos de OMS hacen referencia a estos casos, y se hace énfasis en numerosos aspectos que son importantes para definir la intercambiabilidad de un producto y otro. Estos son:

- cumplimiento con los estándares de calidad requeridos (al menos con los estándares farmacopeicos),
- estabilidad,
- posibles diferencias en el patrón de reacciones de sensibilidad debido al uso de excipientes diferentes de una formulación a otra,
- equivalencia terapéutica en términos de bioequivalencia, farmacodinamia, estudios clínicos (según se aplique), y
- etiquetado e información del producto

En la mayoría de los casos, se hace prácticamente imposible que el nuevo fabricante cuente con todos los elementos que aseguren que su producto es comparable (equivalente) al producto seleccionado como comparador, luego la diferencia entre ambos no puede ser evaluada por el nuevo fabricante. Por lo general, la comparación se realiza contra los datos que se han publicado. Sin embargo, la comparación basada en los ensayos de caracterización del IFA y/o del producto resulta insuficiente para la evaluación de la calidad, seguridad y eficacia de moléculas y productos de altísima complejidad. Por lo general se exigirá lo siguiente:

### 6.1 Realización de estudios preclínicos y clínicos teniendo en consideración:

- Naturaleza de la sustancia activa y su complejidad estructural (relación estructura / función).
- Conocimiento del comportamiento "in vivo" del IFA y/o producto.
- Impurezas (perfiles de impurezas comparados).
- Conocimiento sobre el mercado de productos similares. La experiencia clínica acumulada con IFAs y/o productos similares resulta importante.
- Relación entre efectos adversos conocidos y las características moleculares.

## 7. **METODOLOGIA A SEGUIR AL INTRODUCIR CAMBIOS**

7.1 Para efectuar cambios identificados como mayores (CAMBIOS MAYORES), el solicitante y/o fabricante presentará al CECMED una Solicitud de

- Modificación al Registro (ver Anexo 1) y los mismos no podrán ser implementados sin previa autorización. Dicha autorización se hará mediante resolución del Director del CECMED y la emisión del Certificación de Modificación correspondiente los cuales oficializaran la aceptación del(los) cambio(s) propuesto(s). Se requiere de esta aprobación como paso previo a la comercialización del producto cuyo proceso de producción ha sido modificado.
- 7.2 Para el tratamiento de los cambios considerados como mayores, la documentación incluirá:
- Descripción detallada del cambio propuesto;
  - Parte(s) del dossier que se modifican por él(los) cambio(s) que se introducen;
  - El(los) producto(s) afectados por el(los) cambio(s);
  - Instalación(es), local(es), área(s) de trabajo afectada(s);
  - Antecedentes del(los) cambio(s), justificación del(los) mismo(s);
  - Descripción de los métodos utilizados y estudios realizados para evaluar los efectos del cambio sobre la identidad, calidad, pureza, fortaleza / potencia del producto;
  - Datos derivados de los estudios realizados;
  - Resumen de los registros de producción y control de al menos cinco lotes consecutivos producidos a partir de lotes de IFA diferentes y también consecutivos;
  - Información sobre los resultados de los estudios de validación;
  - Referencia a los procedimientos relevantes que se aplican y/o se ven modificados.
- 7.3 La documentación que soporta la solicitud de aprobación de cambios mayores será presentada al CECMED como Suplemento de Modificación Tipo I, y será objeto de la tarifa de pago según se establece en el Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios a los Servicios Técnico Productivos (Resolución del CECMED 9/2001) para la Modificación del Registro de Medicamentos y Biológicos Nivel I.
- 7.4 La solicitud se presentará para un mismo y único trámite de modificación. Solo se aceptará la presentación de más de un cambio en un mismo trámite de modificación si estos guardan relación lógica entre ellos y que uno sea a consecuencia del otro. Cada solicitud describirá la relación existente entre la modificación o cambio principal y las consecutivas al mismo.
- 7.5 Los cambios que se identifiquen como menores (CAMBIOS MENORES), serán notificados al CECMED mediante un informe o reporte anual (Suplemento) al cual deben adjuntarse las actas de las reuniones que como parte del mecanismo de Control de Cambios dieron origen a la aprobación de los mismos. La información que debe ser presentada al CECMED incluirá:
- Nombre del titular del Registro.
  - Nombre del fabricante, incluyendo el número / nombre de la planta o instalación donde ocurre(n) él(los) cambio(s), local, cubículo, área de trabajo, etc.
  - Período de tiempo que cubre el reporte.
  - Producto(s) que se ve(n) afectado(s) por el(los) cambio(s) (listado de cada uno de ellos).
  - Cambio(s) efectuado(s), incluyendo una breve descripción y razones para su implementación, fecha en que fue implementado, procedimiento (PNO, PPO) que lo(s) relaciona(n).
  - Firma de la(s) persona(s) responsable(s) por la implementación del(los) cambio(s), y la fecha.
- 7.6 Para los cambios que se suscriben con carácter anual, así como cualquier otro cambio, el solicitante y/o fabricante será responsable de ejecutar todos los estudios y ensayos necesarios para asegurar que éstos no tienen una incidencia negativa sobre la identidad, pureza, potencia o la calidad del producto al estar relacionadas con la seguridad y eficacia del mismo.
- 7.7 El informe del(los) cambio(s) identificado(s) como menor(es) será presentado al CECMED como Suplemento de Modificación Tipo II, y será objeto de la tarifa de pago según se establece en el Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios a los Servicios Técnico Productivos (Resolución del CECMED 9/2001) para la Modificación del Registro de Medicamentos y Biológicos Nivel II.
- 7.8 Se tendrán en cuenta los tiempos que para cada tipo de modificación se establecen en el Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios a los Servicios Técnico Productivos (Resolución del CECMED 9/2001).
- 7.9 El fabricante creará un Comité de Control de Cambios el cual será el responsable de la aprobación a nivel institucional de los cambios propuestos e implementará un sistema efectivo para el Control de Cambios, que garantice el cumplimiento de la presente regulación y actúe en correspondencia con las Directrices sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos vigentes.
- 7.10 El trámite de Renovación del Registro de un producto no constituye el mecanismo o procedimiento adecuado para la presentación al CECMED de los cambios implementados al proceso de producción de un medicamento, a menos que se justifique adecuadamente.
- 7.11 El presente documento no pretende considerar todos los cambios que pueden suceder en el proceso de producción de un producto biológico, por lo que para la definición de cualquier cambio no identificado podrá solicitarse la asesoría correspondiente al CECMED, antes de enmarcarlo en una categoría u otra, realizándose un análisis caso a caso.

---

**8. BIBLIOGRAFIA**

- 8.1 CPMP/QWP/576/96 Note for Guidance on Stability Testing for Type II Variation to a Marketing Authorization.
- 8.2 FDA Guidance Concerning: Demonstration of Comparability of Human Biological Products, including Therapeutic Biotechnology-derived Products, April 1996.
- 8.3 FDA. CBER. Guidance for Industry. Changes to an Approved Application for Specified Biotechnology and Specified Synthetic Biological Products. July, 1997.
- 8.4 FDA. 21 CFR Parts 314, 600, 601, 610, y 640 [Docket No. 95N-0329] RIN 0910-AA57. Changes to an Approved Application, Final Rule. October, 1997.
- 8.5 ICH Draft Consensus Guideline. " Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products". February, 1998.
- 8.6 International Workshop on Bioequivalence or Biocomparability of Complex Molecules (Protein Hormones, Monoclonal Anti bodies, etc.) Toronto, Canada. September 1998 (Papers).
- 8.7 Manual of Standard Operating Procedures and Policies. Changes to an Approve Application - Administrative Handling and Review of Annual Reports. CBER Regulatory SOP 8411.1. CBER/FDA. October 2001.
- 8.8 OMS. Serie de Informes Técnicos No. 823. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. 1992
- 8.9 Reglamento para la Aplicación de la Lista Oficial de Precios a los Servicios Técnico Productivos. Resolución del CECMED 9/2001.
- 8.10 Reglamento para el Registro Sanitario de los Medicamentos de Uso Humano. CECMED, 2000.
- 8.11 Requisitos para las Solicitudes de Inscripción, Renovación y Modificación en el Registro de Medicamentos de Uso Humano. CECMED, 2000.
- 8.12 Willing, HS, Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals. Aplan for Total Quality Control from Manufacturer to Consumer. Marcel Dekker, Inc. NY, 2001.
- 8.13 Zeid LR, Drug Information Journal, Vol. 34 pp 919-959, 2000. Regulatory and development issues in the demonstration of therapeutic equivalence for multisource biotech-driven pharmaceuticals.