

AMBITO REGULADOR

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

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA, 29/08/06 AÑO VI NÚMERO 00-48
SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmec.sld.cu ISSN 1684-1832

INFORMACION A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente regulación vigente del CECMED.

Regulación No. 22-2005. Materiales de Referencia para Medicamentos.

Resolución No. 04-2006. Resolución No. 63-2006. Resolución No 64-2006. Resolución No. 65-2006 y Resolución No. 66-2006.

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

RESOLUCIÓN No. 04/06

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 152 de fecha 29 de diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud 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, instituido oficialmente por el MINSAP por 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 y al que se subordinan otras entidades conformando el Órgano Regulatorio Nacional para la Protección de la Salud, dentro de las que se incluye el CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de 1994 se faculta al CECMED, para emitir regulaciones, instrucciones y otros documentos de carácter obligatorio que se requieran para el funcionamiento de la actividad de que es rector.

POR CUANTO: El Comité Ejecutivo del Consejo de Ministro aprobó el acuerdo No. 4282 de fecha 7 de enero del 2002 que en su acápite tercero, punto 4, dispone que el CECMED es el encargado de establecer las regulaciones referentes a las Buenas Prácticas de Fabricación, así como a los requerimientos para la producción local, el registro Sanitario de Medicamentos Naturales, la autorización y control de los Ensayos Clínicos y

todas aquellas medidas reguladoras relacionadas con los medicamentos de origen natural.

POR CUANTO: Los Materiales de Referencia (MR) son de suma importancia para el control de la calidad de los medicamentos, ya que constituyen medios para la evaluación, tanto cualitativa como cuantitativa de los mismos; así como diferentes características de su composición y desempeño, por lo que nos pronunciaremos como se dirá.

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

RESUELVO:

PRIMERO: Actualizar la Regulación " **Materiales de Referencia para Medicamentos**" que se anexa a la presente Resolución y forma parte de la misma.

NOTIFÍQUESE, a los Centros Productores de Medicamentos, Quimefa, CIDEM, CQF, CIGB Instituto "Finlay", CIM, Histoterapia Placentaria, BioCen, CENSA y Empresa de Producción de Sueros y Productos Hemoderivados "Adalberto Pessant"

COMUNÍQUESE, a cuantas personas naturales y /o jurídicas procedan.

PUBLIQUESE, en el Ámbito Regulatorio del CECMED,

ARCHÍVESE el original de la presente Resolución en el Protocolo de la entidad.

Dada en Ciudad de la Habana a los días 19 del mes de Enero del 2006

DR. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
Director

CONTENIDO

- 1 GENERALIDADES
- 2 DEFINICIONES
- 3 RESPONSABILIDADES
 - 3.1 RESPONSABILIDADES DEL CECMED
 - 3.2 RESPONSABILIDADES DE LOS PRODUCTORES DE MR
- 4 MATERIALES DE REFERENCIA QUÍMICOS
 - 4.1 PREPARACIÓN
 - 4.2 EVALUACIÓN
 - 4.3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
 - 4.4 ELABORACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN PARA CERTIFICACIÓN POR EL CECMED
- 5 MATERIALES DE REFERENCIA BIOLÓGICOS
 - 5.1 PREPARACIÓN
 - 5.2 EVALUACIÓN DEL CANDIDATO A MRB
 - 5.3 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
 - 5.4 ELABORACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN PARA LA CERTIFICACIÓN POR EL CECMED
- 6 CERTIFICACIÓN
- 7 BIBLIOGRAFÍA

1 GENERALIDADES

Los materiales de referencia (MR) son de gran importancia para el control de la calidad de los medicamentos, ya que constituyen medios para evaluar cuantitativa y cualitativamente, diferentes características de su composición y desempeño.

Esta regulación tiene como objetivo establecer los principios a seguir para la elaboración, caracterización, documentación, evaluación, aprobación, almacenamiento, certificación y control de los materiales de referencia utilizados para el control de la calidad de los medicamentos de uso humano. Estos principios serán aplicables a los materiales de referencia de naturaleza química (MRQ) (incluyendo los MR para productos naturales) o biológica (MRB), que elaborados por centros de producción e investigación sean considerados imprescindibles, por parte del CECMED, para el control de la calidad de los medicamentos.

Los requisitos descritos en esta regulación son aplicables a todos los Materiales de Referencia Secundarios o de trabajo

producidos por los fabricantes de la Industria Farmacéutica y Biotecnológica. De igual forma, se describen los procedimientos para certificar aquellos Materiales de Referencia que reúnan las condiciones necesarias para ser considerados como Materiales de Referencia Nacionales.

La presente Regulación constituye una actualización de la Regulación No 22 – 2000

2 DEFINICIONES

2.1- **Material de Referencia** (MR): Material o sustancia del cual uno o más de sus valores propios son suficientemente homogéneos y están bien establecidos para ser usados para la calibración de un instrumento, la evaluación de un método de medición, o para la asignación de valores a los materiales.

2.2- **Material de Referencia Químico** (MRQ): Material de alto grado de pureza y uniformidad destinado para su uso en ensayos químicos y físicos especificados, en los cuales se requiere comparar propiedades de un producto en ensayo contra un patrón.

2.3- **Material de Referencia Químico Internacional** (MRQI): Material establecido internacionalmente, cuando se han llevado a cabo los estudios correspondientes, por parte de organizaciones mundiales (OMS), regionales (OPS) o de las comisiones que rigen las farmacopeas reconocidas en nuestro país (USP, Farmacopea Europea, Farmacopea Británica y Farmacopea Internacional).

2.4- **Material de Referencia Químico Nacional Secundario** (MRQNS): Material que se establece nacionalmente, cuando se ha completado un estudio al respecto en el país. Se preparan a partir de sustancias de alta pureza y se compararán contra un MRQI y/o se caracterizarán con el uso de métodos analíticos absolutos. Estos materiales requerirán siempre ser certificados por el CECMED.

2.5- **Material de Referencia Químico de Trabajo** (MRQT): Material cuyas características se asignan o calibran por comparación con un MRQNS y es utilizado para ensayos de rutina en el laboratorio por un tiempo determinado, acompañado de la documentación adecuada

2.6- **Material de Referencia Químico Nacional Primario** (MRQNP): Material que está dotado de cualidades apropiadas en un contexto especificado (ejemplo: patrones de productos de degradación sintetizados por el fabricante) y cuyo valor se acepta sin necesidad de comparación con otra sustancia química. Estos materiales requerirán siempre ser certificados por el CECMED.

2.7- **Material de Referencia Biológico Trabajo** (MRBT): Es una preparación que se usa para ensayos de rutina en el laboratorio por un tiempo determinado, acompañado de la documentación adecuada y debidamente contrastado contra un patrón primario.

2.8- **Material de Referencia Biológico Internacional** (MRBI): Es una preparación establecida internacionalmente y se presenta

dividida en dos categorías: Patrón Biológico Internacional y Reactivo de Referencia Biológico Internacional.

2.9- **Material de Referencia Biológico Regional (MRBR)**: Es una preparación con iguales características que la internacional, pero se establece regionalmente, cuando se ha completado un estudio al respecto en países diferentes de una región, siendo reconocida y certificada por un Comité Regional.

2.10- **Material de Referencia Biológico Nacional (MRBN)**: Es una preparación con iguales características que la internacional, pero que se establece nacionalmente, cuando se ha completado un estudio al respecto en el país, siendo reconocida y autorizada por la Autoridad Reguladora de Medicamentos (CECMED).

3 RESPONSABILIDADES

3.1 DEL CECMED

- Establece la necesidad de certificar y certifica los Materiales de Referencia Nacionales (MRN), sobre la base de minimizar la cantidad de estos y el número de centros que los elaboran.

- Realiza la evaluación de los MRQ y MRB mediante la revisión de la documentación presentada, determinando la aceptabilidad de estos, con el otorgamiento de la certificación correspondiente.

- Evalúa y aprueba individualmente cada nuevo lote de los MRB y MRQ con posterioridad a su aprobación inicial durante la inscripción.

- Autoriza los despachos de MR en los casos que estos se requieran para otros usos o usuarios que no hayan sido reportados previamente en el expediente.

- Notifica oportunamente a los productores, sobre cambios ocurridos en el estado de la certificación de los materiales de referencia nacionales.

3.2 DE LOS PRODUCTORES DE MR

- Elabora la documentación requerida para el establecimiento del MRQ o MRB que produce, y la presenta al CECMED cumpliendo al respecto lo establecido en los acápites 4.0. ó 5.0. de la presente regulación.

- El expediente que se presenta para cada Material de Referencia a certificar es independiente del expediente para el registro de medicamentos, y es específico para cada nuevo lote de MR candidato a MRN.

- Solicita al CECMED autorización para la elaboración y distribución de MRN una vez que disponga de las condiciones adecuadas para esto.

- Controla las existencias de MR aprobados, informando semestralmente al CECMED de la situación específica de cada uno en cuanto a vigencia y cantidad, manteniendo una reserva de unidades del MR, previamente acordada, destinada al uso de la Autoridad Nacional de Control.

- Elabora nuevos lotes de MR para sustituir los vigentes con tiempo suficiente antes del agotamiento o caducidad de los existentes comunicándolo al CECMED. Los nuevos lotes de MRB y MRQ nacionales deberán ser presentados al CECMED para su evaluación y aprobación mediante solicitud de una nueva certificación.

- Los centros productores de biológicos notificarán al CECMED los cambios de lotes de MRBT, antes de su empleo como materiales de referencia oficiales.

- Adquiere los MR Internacionales necesarios para la elaboración de los MRNS.

- Vela por el uso correcto de los MR, distribuyéndolos con sus respectivos informes de análisis (ver 4.4.3), solamente a los usuarios que hayan sido reportados previamente en el expediente o estén autorizados por el CECMED.

4 MATERIALES DE REFERENCIA QUIMICOS

4.1 Preparación.

Para proceder a la elaboración de un MRQ se realizará un diseño de su preparación, que permita prever y planificar todas las etapas del proceso con el objetivo de garantizar su disponibilidad en un período de tiempo determinado. Los requisitos de pureza dependerá del uso propuesto al MRQ. Así, para análisis cuantitativos se exigirá un grado de pureza más elevado que para ensayos cualitativos.

En dependencia de los resultados de los estudios de estabilidad y compatibilidad previos realizados durante la elaboración de un material de referencia, se seleccionará el envase adecuado y las condiciones óptimas de almacenamiento con el objetivo de alargar la vida útil del MRQ.

Periódicamente se realizarán controles de calidad de las características originales del MRQ comparándolos con el original, siendo reemplazado tan pronto se verifique un cambio significativo en su(s) propiedad(es).

4.2 Evaluación del candidato a MRQ

4.2.1 Caracterización

La amplitud de los análisis para la caracterización del material candidato a MRQ varía en dependencia del uso para el cual se destina, de esta forma los materiales se clasifican en tres categorías según su aplicación: Identificación, sustancias relacionadas (impurezas, sustancias de descomposición) y cuantificación.

De acuerdo con el uso propuesto para el MRQ se recomienda caracterizarlo por técnicas tales como: Cromatografía Líquida de Alta Resolución, de Capa Delgada y Gaseosa, Espectrometría Infrarroja y Ultravioleta - Visible, Técnicas Calorimétricas, Análisis de Solubilidad por Fases, y otras. Adicionalmente se determinará la humedad a través de una técnica apropiada.

Las técnicas utilizadas en la caracterización del MRQ deberán estar validadas.

En la caracterización de los MRQ que serán certificados como nacionales (MRQN), deben participar al menos tres laboratorios en estudios colaborativos con el objetivo de comprobar la confiabilidad del material.

4.2.2 Estudios de Estabilidad

La estabilidad de un MRQ se vigilará en exámenes periódicos y regulares. Serán sustituidos en cuanto se observe un cambio de importancia en algunas de sus propiedades.

Los laboratorios encargados de colecciones de MRQ deben contar con un sistema para la revisión periódica del material almacenado. La frecuencia de repetición de las pruebas puede modificarse según las necesidades. Debe tenerse en cuenta que la estabilidad de una sustancia química de referencia especialmente preparada puede no ser siempre la misma que la de las muestras comerciales del mismo material.

Los cambios en el perfil de impurezas o de la determinación de la pureza suelen significar que es preciso reemplazar el lote. Los cambios que ponen en peligro la integridad del lote indican que este debe ser inmediatamente retirado del uso.

Deben realizarse pruebas apropiadas en la sustancia activa a granel antes de ser dispensada en viales o ampollas.

4.2.3 Período de uso.

Los Materiales Químicos de Referencia no tienen "fecha de caducidad" en el sentido convencional. Es por esto que se realizarán controles periódicos al material y cuando este no cumpla con algunas de sus propiedades, será reemplazado por otro lote, notificando al CECMED este cambio. En el caso de los MRQN certificados, un cambio de lote implica que se debe presentar toda la documentación correspondiente a ese nuevo lote para poder ser certificado como MRQN nuevamente.

4.3 Análisis de los Resultados

El análisis de todos los resultados incluyendo los ensayos intra e interlaboratorio se realizará mediante un procedimiento estadístico apropiado.

4.4 Elaboración de la documentación para certificación por el CECMED

Se presentará un expediente del lote de MRQ candidato a ser certificado, cuya documentación técnica a presentar constará de la siguiente información:

4.4.1 Hoja inicial: Se declarará nombre y dirección del centro productor y colaboradores, nombre del MRQ, uso propuesto y propiedad(es) de interés.

4.4.2 Resumen: Breve caracterización del proceso al que se sometió el material, en el que se incluirán los siguientes datos:

- Nombre, composición, número de lote y cantidad por frasco del MRQ.

- Justificación por la cual se certificará el MRQ, explicando los distintos usos que tendrá el mismo y presentando los nombres de las empresas productoras que darán uso a este.

- Forma de preparación.

- Técnicas usadas en la caracterización del MRQ.

- Especificar que el MRQ está propuesto como MRQN o MRQNS

- Informe que contendrá toda la información necesaria incluyendo los detalles sobre los procedimientos analíticos usados (estudios colaborativos y otros), donde se incluirá:

- Nombre del material de partida.

- Número de lote y de control del material de partida.

- Origen, suministrador y descripción del material de partida con las respectivas especificaciones de calidad, técnicas e informes de análisis.

- Nombre, lote y procedencia del Material de Referencia Químico Internacional que se utilizó para la trazabilidad

- Métodos de preparación, transformación y/o purificación utilizados. Técnicas de fabricación y Hojas de proceso.

- Nombre, número de lote y control del material de referencia.

- Técnicas de medición y análisis utilizadas en la evaluación del MRQ.

- Nombres de los analistas e investigadores participantes en cada ensayo de la caracterización del MRQ.

- Estudio de los valores de las características de interés, estimado del valor de esa característica y su incertidumbre.

- Significación de la incertidumbre estadística (se aclarará sobre el procedimiento utilizado para establecer la incertidumbre y el nivel de confianza usado).

- Valores especiales obtenidos por métodos o laboratorios individuales (si procede).

- Estudio de valores secundarios de otra(s) propiedad(es) del MRQ, dados como información adicional (si procede).

- Otros estudios realizados: Homogeneidad, validación, estabilidad, pH, esterilidad, humedad, etc.

- Especificaciones de calidad del MR (incluyendo el envase) y cantidad total de frascos.

- Transportación y almacenamiento.

- Instrucciones generales para el uso correcto.

- Fecha de liberación dada por el productor.

- Firmas y nombres de los funcionarios de liberación.
- Bibliografía utilizada.
- Anexos: Fundamento de las técnicas usadas, planillas de resultados de cada uno de los análisis, incluyendo envasado, coeficiente de variación del llenado, gráficos, figuras y tablas que sean necesarios de los diferentes estudios realizados.

4.4.3 Informe de análisis: Contendrá la siguiente información:

- Título del documento.
- Nombre y dirección de la organización productora.
- Nombre del material.
- Número de lote y control.
- Fecha de liberación y vencimiento dada por el productor.
- Información del uso propuesto.
- Resultados de todos los ensayos realizados en la caracterización del material.
- Técnicas de medición utilizadas para la liberación, junto con la bibliografía utilizada en cada técnica.
- Nombres y firmas de los funcionarios que liberan

4.4.4 Etiqueta: Identifica al material, se fija al recipiente y contiene solamente una breve información sobre el material: Nombre del material, nombre y dirección de la organización productora, cantidad de material contenida en el envase y número de lote.

5 MATERIALES DE REFERENCIA BIOLÓGICOS

5.1 Preparación:

Para la preparación de los Materiales de Referencia Biológicos se seguirán las "Pautas para la Preparación, Caracterización y Calibración de Materiales Nacionales o Preparaciones de Trabajo del Laboratorio y Reactivos de Referencias para Sustancias Biológicas". Serie de Informes técnicos de la OMS. No 800, 1990.

5.1.1 La selección del lote candidato a MRB debe basarse en el propósito para el cual el mismo será destinado. Para ensayos de actividad se garantizará que la característica de interés del lote seleccionado no se halle en el entorno de sus respectivos límites (lotes "borderline"), en los casos que proceda (fundamentalmente para vacunas y hemoderivados).

5.1.2 La etiqueta que identificará al material cumplirá con lo establecido por la OMS en la SIT 800, 1990, en particular la información descrita a continuación:

- Nombre del centro fabricante del MRB
- Nombre del MRB, especificando si se trata de un MRN y su consecutivo (1er MRN, 2do MRN, según corresponda)
- Año de establecimiento del MRB.
- Código o identificación del MRB, asignado por el fabricante.
- Actividad del MRB, en UI, masa, o UE (unidades equivalentes) contenidas en el envase.
- Condiciones de almacenamiento recomendadas.
- Advertencia de que el material no puede ser utilizado en humanos.

- Declaración de que el material debe emplearse según las recomendaciones indicadas en el certificado de origen o análisis del MRB.

5.2 Evaluación del candidato a MRB:

5.2.1 La evaluación del candidato propuesto a MRB incluirá una declaración de la composición, además de los siguientes estudios:

- Estudio de caracterización del producto (evaluación de la característica de interés)
- Estudio de homogeneidad del lote con relación a la característica de interés.
- Estudio de Estabilidad.

5.2.2 En dependencia de la naturaleza y composición del producto así como del uso propuesto para el candidato, pueden realizarse los siguientes estudios:

- Identidad del producto
- Estudio de homogeneidad del llenado
- Contenido
- Pureza
- Determinación de pH
- Determinación de humedad residual
- Determinación de contaminación microbiana
- Presencia de sustancias pirogénicas,
- Contenido de adyuvantes.
- Determinación de otros aditivos (preservos, estabilizadores, etc.)
- Otros.

5.2.3 El número de ensayos para la caracterización del MR dependerá de la precisión requerida. Para inmunoensayos y otros métodos con variabilidad inferior al 20 %, la realización de al menos 6 ensayos será suficiente. Para métodos de ensayo con variabilidad superior se aceptarán 3 ensayos como mínimo.

- El estudio de caracterización podrá realizarse en más de un laboratorio. En tal caso se promediarán los resultados de cada laboratorio y las medias respectivas para establecer el valor de la característica de interés y sus límites, siempre y cuando sean confiables todos los resultados a promediar y no introduzcan sesgos al valor de la característica evaluada- Siempre que proceda, se evaluará una misma propiedad o varias por diferentes métodos de ensayo. Es recomendable la utilización de bioensayos e inmunoensayos para evaluar la misma propiedad.

- La caracterización se realizará con respecto al patrón internacional, regional, nacional y/o de trabajo utilizado anteriormente. En caso de que el MRB sea único y/o se utilice en un ensayo que no resulta comparable con otros métodos, el fabricante incrementará el número de determinaciones y definirá sus propios criterios para la caracterización del mismo.

5.2.4 La evaluación de la homogeneidad con respecto a la característica de interés se realizará seleccionando una muestra representativa del candidato a MRB.

- En caso de que el candidato esté propuesto como MRB para ser utilizado en más de un ensayo, la homogeneidad deberá ser evaluada por todos los ensayos que se consideren relevantes para tal propósito.

- El diseño del estudio responderá al uso destinado al candidato. Puede realizarse entre viales o dentro del mismo vial si éste se utiliza rutinariamente para más de un ensayo.

- El número de determinaciones para el estudio de homogeneidad dependerá del uso propuesto y del método de ensayo, y debe ser definido por el laboratorio que realiza el estudio.

La variabilidad entre réplicas (viales) no debe ser mayor que la variabilidad analítica, donde proceda.

5.2.5 La estabilidad del candidato debe ser evaluada independientemente de la estabilidad demostrada por los lotes de producción.

- Dicho estudio dependerá del uso propuesto para el candidato, pero se centrará en evaluar la degradación térmica acelerada del material en cuestión. Deberá incluir la incidencia de los ciclos de congelación – descongelación, en los casos que proceda.

- No resulta una tendencia, salvo en casos muy particulares, la asignación de una fecha de vencimiento a los MRB. En su lugar, deben implementarse verificaciones periódicas para comprobar su calidad en el tiempo.

5.2.6 El establecimiento de un MRB no implica necesariamente su evaluación en ensayos clínicos como parte de su caracterización. En la mayor parte de los casos, bastará su evaluación con respecto a lotes (o lotes de MR anteriores) de probada eficacia en la clínica.

Esto puede no ser aplicable a MRB que no sean vacunas o hemoderivados, como es el caso de las citoquinas.

- Para productos específicos puede requerirse la evaluación del candidato en un ensayo clínico. Es recomendable el establecimiento de un patrón de trabajo primario, evaluado en la clínica, contra el que se comparen los nuevos candidatos a MRB.

5.2.7 Una vez concluidos satisfactoriamente los estudios de caracterización, homogeneidad y estabilidad, se someterá a prueba el candidato para evaluar su desempeño en el ensayo antes de su oficialización.

- El candidato se evaluará en paralelo con el MR anterior por los métodos de ensayo para cuyo uso está propuesto.

- Cada laboratorio establecerá el número de determinaciones necesarias para probar el candidato a MRB. En cualquier caso este número no debe ser menor de 10 ensayos. Una vez evaluado el desempeño del candidato como satisfactorio, se procederá a su utilización oficial como MRB en el sistema de ensayo.

5.2.8 Los laboratorios chequearán, de acuerdo a la frecuencia que establezcan previamente, el mantenimiento de las propiedades evaluadas durante la caracterización. Esta actividad se ejecutará igualmente ante cualquier afectación de las condiciones de almacenamiento u otra desviación que pueda incidir en el desempeño del MRB.

- Cada laboratorio contará con un Plan de calibración o verificación, el cual se elaborará con una frecuencia anual.

5.2.9 El desempeño rutinario del MRB será evaluado a través de gráficos de control, por monitoreo de su DE50 u otra magnitud relevante. Para su construcción se acumularán 10 valores de ensayo como mínimo.

- Los cambios efectuados en el sistema de ensayo, serán reflejados en dichos gráficos de control.

5.2.10 El almacenamiento y control de existencia de los MRB se realizará según se establece en la Regulación de Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos y en la SIT 800, 1990, de la OMS.

5.3 Análisis de los Resultados.

El análisis de todos los resultados incluyendo los ensayos intra e interlaboratorio se realizarán mediante un procedimiento estadístico apropiado.

5.4 Elaboración de la documentación para la certificación por el CECMED.

- Breve descripción del MRB. Composición
- Descripción de las etapas de preparación y caracterización.
- Métodos de ensayos utilizados en la caracterización.
- Resultados obtenidos y método estadístico empleado.
- Estudios de estabilidad,
- Calibración contra el MRBI (siempre que éste exista).
- Formato de etiqueta propuesto.
- Información sobre material de envase.
- Condiciones de almacenamiento y custodia del MRB.
- Cantidad total de unidades.
- Intervalo de verificación del MRB.
- Certificado de calidad.
- Especificar que el MRB está propuesto como MRBN

6 CERTIFICACIÓN

La certificación de los MRN, se hará después que el CECMED, haya comprobado que el material cumple con los requisitos establecidos. En esta etapa el CECMED puede solicitar que se efectúen determinados ensayos, que confirmen los resultados del productor y confieran al MR una alta confiabilidad para proceder a su certificación. El CECMED se reservará el derecho de realizar auditorias a los centros productores como parte del proceso de certificación del MR en cuestión.

Para otorgar una autorización de elaboración y distribución de MRN a los centros productores, el CECMED exigirá como requisito mínimo el cumplimiento de las Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos (BPLCM) y que posean el equipamiento adecuado,

Así como se analizará la experiencia que pueda tener el centro en el desempeño de estas funciones, lo que será acreditado mediante inspecciones y presentación de la documentación pertinente.

En caso de necesidad de sustitución de un MRN, el productor solicitará y presentará al CECMED la documentación adecuada (ver 4.4 y 5.4) para la revisión de la misma y confirmación o no de la categoría de MRN.

Nota: En caso de elaboración de un nuevo lote de MRT, los productores de biológicos notificarán al CECMED el cambio del mismo antes de que comience a utilizarse de forma oficial. No se requerirá el envío de Expediente como en el caso de MRN, pero la notificación debe venir acompañada de un informe con el resumen de la caracterización del nuevo lote de MRT.

Una vez establecido y aprobado el MRN, su custodia oficial pasará al CECMED, que se hará responsable de su distribución y de conducir las actividades relacionadas con el monitoreo de sus características. Toda la documentación contenida en el expediente para la certificación del MRN permanecerá en el CECMED.

La aprobación de un MR como MRN quedará establecida por el otorgamiento de un Certificado, según se establece en los procedimientos de certificación de MR del CECMED.

7 BIBLIOGRAFÍA

- Lineamientos sobre Materiales de Referencia. CECMED. 1998.
- Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones. PNO: 07.001. CECMED. Procedimiento Normalizado de Operación. 1995.
- Pautas para la preparación, caracterización y establecimiento de Patrones Biológicos Internacionales y Reactivos de Referencia. Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos. OMS. Serie Informes Técnicos. No. 800, 195. 1990.
- "Certification of reference materials. General and Statistical Principles". Second Edition. ISO Guide 35. (1989).
- "Elaboración, contenido y presentación de la documentación de los MPR". Norma Cubana 90-00-14: Muestras Patrones de Referencia (MPR).
- "Terms and definitions used in connection with reference materials". Second Edition. ISO Guide 30.
- "Contents of certificates of Reference Materials". First Edition. ISO Guide 31. 1981.
- Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para preparaciones farmacéuticas. OMS. Serie de Informes Técnicos. 885.

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

RESOLUCION No. 63 / 06

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

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

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

POR CUANTO: El CECMED ha recibido el Plan de Aviso No. 29/06 emitido por QUIMEFA el 6 de Julio del 2006, correspondiente a la retirada del mercado, a solicitud voluntaria del titular del Registro Sanitario, de los lotes 6007, 6008, 6009, 6010, 6011, y 6012, de la especialidad farmacéutica Prednisona 5 mg, tabletas, cuyo fabricante es Laboratorios MEDSOL; por presentar incumplimientos de las especificaciones de calidad establecidas, pérdida de la dureza de las tabletas; por lo que su uso terapéutico constituye un riesgo para la salud de la población.

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

RESUELVO:

PRIMERO: Aplicar como Medida Sanitaria de Seguridad la retirada y destrucción de todas las existencias en la red de distribución de los lotes 6007, 6008, 6009, 6010, 6011 y 6012, de la especialidad farmacéutica Prednisona 5 mg, tabletas, cuyo fabricante es Laboratorios MEDSOL.

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

TERCERO: El Grupo Empresarial QUIMEF enviará al CECMED las evidencias de la efectividad de la retirada y la notificación de la fecha y lugar de la destrucción.

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

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

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

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

DADA en la Ciudad de la Habana a los 12 días del mes de Julio del 2006.

Dr. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
Director

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

RESOLUCION No. 64/ 06

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

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

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

POR CUANTO: El CECMED ha recibido el Plan de Aviso No.19/06 emitido por QUIMEFA el 24 de mayo del 2006 correspondiente a la retirada del mercado del lote 050621 de la especialidad farmacéutica Furosemida – 50 inyección cuyo fabricante es Jiangsu Pengyao Pharmaceutical Co. LTD, China; por presentar incumplimientos de las especificaciones de calidad establecidas, presencia de partículas en algunas ampollas.

POR CUANTO: Los análisis de laboratorio realizados concluyeron que el lote 050621 de esta especialidad farmacéutica presenta incumplimiento de las especificaciones de calidad establecidas en la farmacopea declarada por el fabricante, por lo que su uso terapéutico constituye un riesgo para la salud de la población.

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

RESUELVO:

PRIMERO: Aplicar como Medida Sanitaria de Seguridad la prohibición de uso y la retirada de todas las existencias del lote 050621 de la especialidad farmacéutica Furosemida – 50 inyección, cuyo fabricante es Jiangsu Pengyao Pharmaceutical Co. LTD, China.

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

TERCERO: EMCOMED enviará las evidencias de la efectividad de la retirada así como la conciliación del proceso.

NOTIFÍQUESE a FARMACUBA, EMCOMED y la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica.

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

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

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

DADA en la Ciudad de la Habana a los 18 días del mes de Julio del 2006.

Dr. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
Director

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

RESOLUCION No. 65 / 06

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

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

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

POR CUANTO: El CECMED ha recibido el Plan de Aviso No. 31/06 emitido por QUIMEFA el 11 de Julio del 2006, correspondiente a la retirada del mercado del lote 6H0101/0 de la especialidad farmacéutica QuimiHib®, inyección, cuyo fabricante es el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB); por presentar incumplimientos en las especificaciones de calidad establecidas en su Registro Sanitario.

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

RESUELVO:

PRIMERO: Aplicar como Medida Sanitaria de Seguridad la retirada y destrucción de todas las existencias en la red de distribución del lote 6H0101/0 de la especialidad farmacéutica QuimiHib®, inyección, cuyo fabricante es el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB).

SEGUNDO: El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y EMCOMED quedan encargados de dar cumplimiento a la medida establecida en la presente resolución conforme a las regulaciones vigentes.

TERCERO: El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología enviará al CECMED las evidencias de la efectividad de la retirada y la notificación de la fecha y lugar de la destrucción.

NOTIFÍQUESE al fabricante, al Director General de EMCOMED y al Jefe del Programa Nacional de Inmunización.

COMUNÍQUESE a los Viceministros a cargo de las Áreas de Higiene y Epidemiología, de Logística y de Asistencia Médica, al Responsable del Sistema de Vigilancia de Eventos Adversos Consecutivos a la Vacunación, al Director del Grupo Empresarial QUIMEFA, al Director del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, al Director Nacional de Farmacia y Óptica y al Director del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos.

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

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

DADA en la Ciudad de la Habana a los 18 días del mes de Julio del 2006.

Dr. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
Director

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

RESOLUCION No. 66 / 06

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

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

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

POR CUANTO: El CECMED ha recibido el Plan de Aviso No. 30/06 emitido por QUIMEFA el 11 de Julio del 2006, correspondiente a la retirada del mercado, a solicitud voluntaria del titular del Registro Sanitario, de los lotes 6001, 6002 y 6003 de la especialidad farmacéutica Dexametasona 4 mg, inyección, cuyo fabricante es EPB "Carlos J. Finlay"; por presentar dificultades en el material de envase primario, rotulado de la etiqueta ilegible.

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

RESUELVO:

PRIMERO: Aplicar como Medida Sanitaria de Seguridad la retirada de todas las existencias en la red de distribución de los lotes 6001, 6002 y 6003 de la especialidad farmacéutica Dexametasona 4 mg, inyección, cuyo fabricante es EPB "Carlos J. Finlay".

SEGUNDO: Realizar la devolución a la EPB "Carlos J. Finlay", la que efectuará el reproceso correspondiente (reetiquetado) de los lotes mencionados.

TERCERO: EPB "Carlos J. Finlay", EMCOMED y la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica quedan encargados de dar cumplimiento a la medida establecida en la presente resolución conforme a las regulaciones vigentes.

CUARTO: EPB "Carlos J. Finlay", enviará al CECMED las evidencias de la efectividad de la retirada y la conciliación del proceso en el plazo de 1 mes después de emitida la presente resolución.

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

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

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

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

DADA en la Ciudad de la Habana a los 18 días del mes de Julio del 2006.

Dr. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
Director

Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: cecmec@cecmec.sld.cu

Centro para el Control Estatal de la
Calidad de los Medicamentos.

CECMED