

# AMBITO REGULADOR

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

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,  
SUSCRIPCIÓN: [ambitor@cecmed.sld.cu](mailto:ambitor@cecmed.sld.cu)

23/04/07 AÑO VII

NÚMERO 00 -53  
ISSN 1684-1832

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

Resolución No. 18/2007. Regulación No. 41/2007 Validación de Métodos Analíticos. Resolución No. 16/2007. Resolución 19/2007. Resolución 27/2007.

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

## RESOLUCIÓN No. 18/07

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

**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 Organismo 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, dentro de las cuales se insertan los postulados de las Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos y la temática de validación de métodos analíticos.

**POR CUANTO:** El conocimiento científico alcanzado por la Industria Médico – Farmacéutica y Biotecnológica ha generado el desarrollo de los laboratorios de control de medicamentos y de los métodos de ensayo en función del

incremento de los estándares de calidad de los productos farmacéuticos.

**POR CUANTO:** La validación de los métodos analíticos utilizados en actividades de control desempeña un papel determinante pues de ellos depende la comprobación confiable y reproducible de los índices de calidad de los medicamentos de uso humano, lo cual contribuye notablemente al aseguramiento de la calidad, seguridad y eficacia de los mismos.

**POR CUANTO:** Se hace necesario aprobar y poner en vigor una Regulación sobre validación de métodos analíticos, que armonice los criterios y enfoques de la industria y el CECMED y a su vez se equipare con lo establecido internacionalmente.

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

## RESUELVO

**PRIMERO:** Aprobar la Regulación No. 41 – 2007 “Validación de Métodos Analíticos”.

**SEGUNDO:** El CECMED queda encargado de ejecutar y controlar el cumplimiento de lo dispuesto en el documento que se aprueba y que se anexa, así como proponer cualquier modificación que se considere.

**TERCERO:** La presente Resolución surtirá efectos legales a partir de Mayo del 2007

**NOTIFÍQUESE,** a las entidades del Grupo Empresarial QUIMEFA, CIGB, Instituto FINLAY, BIOCEM, CIM, CENSA, Centro de Histoterapia Placentaria, Empresa EPB Finlay, a los Laboratorios Novatec, AICA y LIORAD, así como a los demás laboratorios que realicen actividades de control de medicamentos.

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

**PUBLÍQUESE,** en el Ambito Regulatorio, órgano oficial del CECMED, para su general conocimiento.

**ARCHÍVESE,** en el Protocolo de Resoluciones de la Asesoría Jurídica del CECMED.

Dada en Ciudad de la Habana a los 26 días del mes de marzo de 2007

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá  
Director.

**CONTENIDO**

<b>1 GENERALIDADES</b>	<b>2</b>
<b>2 DEFINICIONES</b>	<b>3</b>
<b>ORGANIZACIÓN DEL PROCESO DE VALIDACIÓN</b>	<b>5</b>
<b>3.1 Plan de validación de métodos analíticos</b>	<b>5</b>
<b>3.2 Estudios de validación</b>	<b>6</b>
<b>3.3 Protocolo de validación</b>	<b>6</b>
<b>3.4 Categorización de los métodos analíticos para su selección</b>	<b>7</b>
<b>3.5 Extensión de la validación según la categoría a que pertenece el método</b>	<b>7</b>
<b>3.6 Cumplimiento de BP para asegurar los resultados de la Validación</b>	<b>8</b>
<b>3.7 Clasificación de métodos según su propósito</b>	<b>9</b>
Definición de parámetros	
<b>3.8 Desviaciones del Protocolo de validación</b>	<b>10</b>
<b>4 DESARROLLO DEL PROCESO DE VALIDACIÓN</b>	<b>11</b>
<b>EVALUACIÓN DE LOS PARAMETROS</b>	
<b>4.1 Determinación de Exactitud</b>	<b>11</b>
<b>4.2 Determinación de Precisión</b>	<b>12</b>
<b>4.3 Determinación de Especificidad</b>	<b>13</b>
<b>4.4 Determinación de Linealidad</b>	<b>15</b>
<b>4.5 Determinación del Intervalo</b>	<b>16</b>
<b>4.6 Determinación del Paralelismo</b>	<b>16</b>
<b>4.7 Determinación de la Robustez</b>	<b>17</b>
<b>4.8 Determinación del límite de detección y cuantificación</b>	<b>17</b>
<b>4.9 Determinación de la sensibilidad analítica</b>	<b>18</b>
<b>4.10 Pruebas de adecuación del sistema</b>	<b>18</b>
<b>5 DOCUMENTACIÓN DE LOS RESULTADOS DE VALIDACIÓN</b>	<b>19</b>
<b>6 ASEGURAMIENTO DE LOS RESULTADOS Y MONITOREO DE LOS ENSAYOS VALIDADOS</b>	<b>20</b>
<b>6.1 Aseguramiento de los resultados de los métodos validados.</b>	<b>20</b>
<b>6.2 Utilización de los Gráficos de Control</b>	<b>20</b>
<b>6.3 Revalidación de los métodos analíticos</b>	<b>20</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>22</b>
<b>Anexo 1 Validación de métodos microbiológicos</b>	<b>24</b>
<b>Anexo 2 Validación de métodos alternativos</b>	<b>26</b>

**1. Generalidades:**

1.1 La validación de los métodos analíticos utilizados en la actividades de control desempeña un papel determinante pues de ellos depende la comprobación confiable y reproducible de los índices de calidad de las materias primas y productos, lo cual contribuye notablemente al aseguramiento de la calidad, seguridad y eficiencia de los mismos.

1.2 Esta Regulación constituye una Guía que provee pautas generales sobre cómo diseñar y acometer la validación de un método analítico. Establece requisitos mínimos, definidos por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), que deben ser adoptados por los laboratorios para el desarrollo de las validaciones de sus métodos analíticos. Las desviaciones, adiciones o exclusiones de lo establecido en este documento, que se realicen antes o durante el proceso de validación deben ser adecuadamente justificadas

desde el punto de vista científico, regulador y/o de factibilidad económica.

1.3 El presente documento es aplicable fundamentalmente a los Laboratorios de Control de Medicamentos (incluyendo los Laboratorios de Control de Proceso), pero en términos generales es extensible a laboratorios que participan en las fases de desarrollo de productos farmacéuticos. No será aplicable este documento a la validación de métodos automatizados. Constituye además un complemento de las "Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos" y de las "Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos", vigentes

**2. Definiciones:**

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

**Analito:** Componente de una magnitud medible. Sustancia de la muestra ensayada que va a ser determinada.

**Blanco:** Muestra que contiene alguno o todos los componentes de la muestra, con la excepción del analito de interés. Término permisible: Placebo

**Buenas Prácticas de Laboratorio para el Control de Medicamentos, BPLCM:** Conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas adecuadas para garantizar que los datos generados por los Laboratorios de Control de Medicamentos sean confiables.

**Calibración:** Conjunto de operaciones que establecen, bajo condiciones especificadas, la relación entre los valores de magnitudes indicados por un instrumento o sistema de medición, o los valores representados por una medida materializada o un material de referencia y los correspondiente valores reportados por patrones.

**Control de cambio:** Procedimiento escrito que describe la(s) acción(es) a tomar si se propone un cambio de instalaciones, materiales, sistemas, equipos y/o procesos usados en la fabricación, envasado o ensayo de un producto farmacéutico o que puede afectar la operación del sistema de gestión de la calidad o de apoyo. Su objetivo es determinar

las acciones necesarias para garantizar y documentar que el sistema se mantiene en un estado validado

**Desviación:** Parámetro del proceso o procedimiento que se aparta de las especificaciones definidas para el ensayo de una muestra.

Nota: A los efectos de la validación se considera desviación a cualquier modificación realizada en el protocolo original aprobado cuando se ejecuta el procedimiento experimental.

**Desviación negativa:** Ocurre cuando un método alternativo da un resultado negativo sin confirmación y el método de referencia da un resultado positivo. Esta desviación se convierte en un resultado falso negativo cuando puede demostrarse que el resultado verdadero es positivo.

Nota: Este término es muy utilizado en ensayos microbiológicos.

**Desviación positiva:** Ocurre cuando un método alternativo da un resultado positivo sin confirmación y el método de referencia da un resultado negativo. Esta desviación se convierte en un resultado falso positivo cuando puede demostrarse que el resultado verdadero es negativo.

Nota: Este término es muy utilizado en ensayos microbiológicos.

**Ensayo / prueba:** Determinación de una o más características de una muestra, de acuerdo con un procedimiento o método establecido.

Nota: Dentro del control de calidad, los ensayos pueden clasificarse, según sus principios en físico – químicos, microbiológicos o biológicos.

**Especificidad o Selectividad:** Capacidad del ensayo para identificar o medir el analito en una muestra en presencia de otros componentes previsibles en el producto (impurezas, productos de degradación, otros componentes de la formulación). También se expresa como el desvío o error porcentual entre el valor medido y conocido.

**Evaluación del desempeño del método:** Verificación de la capacidad del método para cumplir de forma satisfactoria con todos los requisitos establecidos para el mismo. Términos permisibles: Estandarización, Funcionabilidad.

**Exactitud:** Es el grado de concordancia entre el valor real y el valor medido. Se expresa como el desvío o el error porcentual entre el valor observado (experimental) y el valor verdadero. Término permisible: Veracidad.

**Grupo de Expertos:** Grupo formado por científicos relevantes en su campo para evaluar una temática determinada.

**Institución de Referencia:** Se refiere a instituciones que cuente con expertos que posean gran experiencia en la validación de métodos analíticos (a citar, ECVAM, OMS, Ibas, etc.)

**Intervalo:** Intervalo existente entre la concentración superior e inferior de analito susceptible de ser medido con exactitud, linealidad y precisión aceptables.

**Laboratorio de Control de Medicamentos, LCM:** Conjunto de instalaciones, equipos, procedimientos y personal destinados a la comprobación y evaluación de la calidad de los medicamentos.

**Límite de cuantificación:** Cantidad más baja de analito que puede medirse cuantitativamente en una muestra con exactitud y precisión aceptables.

**Límite de detección:** Cantidad más baja de analito que puede detectarse, pero no necesariamente cuantificarse, como una concentración o cantidad exacta.

**Linealidad:** Capacidad de una prueba de generar resultados directamente proporcionales a la característica del analito.

Nota: Puede expresarse como la pendiente de la línea de regresión y su varianza o como el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) y el coeficiente de correlación (R).

**Material (patrón) de referencia :** 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.

**Método analítico (o de ensayo):** Descripción de una o más técnicas analíticas, en la cual se identifican los recursos materiales y la secuencia de actividades para verificar la calidad de una muestra.

**Muestra:** Parte o porción finita representativa de materias primas, materiales de envase o de lote que se somete a análisis a los efectos de verificar las características de calidad o su adecuación para el uso.

**Muestra ciega:** Muestra control cuya característica a ser evaluada es desconocida por el analista en el momento del ensayo.

**Paralelismo:** Relación paralela que se requiere entre las curvas dosis – respuesta de las muestras de ensayo y de referencia, para obtener estimados de potencia relativa o en función de definir la validez de un ensayo biológico.

**Plan de Validación:** Documento que describe los ensayos que deben ser validados y/o estandarizados en un periodo de tiempo determinado.

**Precisión:** Es el grado de concordancia de los valores de una serie repetida de ensayos analíticos, efectuados sobre una muestra homogénea. Es la distribución de los valores analíticos alrededor de su media, y se expresa como el coeficiente de variación (CV). Esta puede relacionarse a tres niveles, mediante la repetibilidad, la precisión intermedia y la reproducibilidad.

**Repetibilidad:** Medida de la precisión de un método llevada a cabo sobre la base de un número suficiente de determinaciones de una mezcla homogénea del producto, en las mismas condiciones, sobre la misma muestra, por un mismo analista, en el mismo laboratorio con los mismos equipos y reactivos; generalmente en un corto intervalo de tiempo, por lo cual evalúa la variabilidad intrínseca del proceso. También se nombra precisión intraensayo.

**Precisión intermedia:** Medida de la precisión dentro de un laboratorio cuando se emplea una muestra homogénea y se analiza en condiciones diferentes, es decir analista diferente, días diferentes en equipos diferentes. Se recomienda el uso de un diseño experimental. Refleja las condiciones reales dentro del laboratorio.

**Reproducibilidad:** Medida de la precisión de los resultados de un método analítico que se efectúa sobre la misma muestra pero en condiciones diferentes: analistas, laboratorios, equipos, días entre otras, es decir, evalúa la variabilidad debida a un factor intrínseco al método. Es la precisión interlaboratorio que se evalúa en el marco de estudios colaborativos.

**Protocolo de validación:** Conjunto de instrucciones por escrito cuyo alcance es mayor que el de un procedimiento normalizado de operación, y que describe detalladamente todos los pasos a seguir para validar un ensayo.

**Registro:** Documento que presenta resultados obtenidos o proporciona evidencias de actividades desempeñadas.

**Revalidación:** Repetición total o parcial de una validación debido a cambios efectuados que pueden afectar la bondad del método.

**Robustez:** Capacidad del procedimiento de producir resultados analíticos con exactitud y precisión aceptables bajo variadas condiciones. Término permisible: Fortaleza.

**Sensibilidad analítica:** Capacidad del ensayo para registrar pequeñas variaciones de la concentración.

Nota: Es la pendiente de la curva de calibración.

**Transferencia de un método analítico:** Proceso de traspaso de un método analítico del laboratorio que lo desarrolló y validó a otro que desea adoptarlo.

**Trazabilidad:** Capacidad para seguir la historia, la aplicación o la localización de todo aquello que está bajo consideración.

**Validación:** Establecimiento de pruebas documentales que aportan un alto grado de seguridad, de que un proceso planificado se efectuará uniformemente en conformidad con los resultados previstos especificados.

**Validación prospectiva:** Validación planificada y ejecutada antes de la implementación oficial del método analítico para verificar el cumplimiento de las especificaciones de calidad.

**Validación retrospectiva:** Validación basada en la revisión histórica de los datos de ensayo acumulados durante un proceso.

#### **Organización del proceso de validación:**

##### 3.1 Plan de validación de métodos analíticos.

- 3.1.1 Cada laboratorio contará con un Plan de validación de métodos analíticos.
- 3.1.2 El Plan de validación debe ser revisado anualmente y en el mismo se especificarán los ensayos que requieren validación y cuales serán sometidos a evaluación de su desempeño.
- 3.1.3 Se especificará en dicho Plan el período en que tendrá lugar la validación y las responsabilidades en este proceso.
- 3.1.4 El plan de validación incluirá las revalidaciones. En caso de requerirse revalidaciones por causas imprevistas, éstas se considerarán fuera del plan pero se incorporarán al mismo de forma anexa.

##### 3.2 Estudios de validación.

- 3.2.1 Siempre que sea posible deberá realizarse una validación prospectiva, que permita ajustar de forma planificada todos los elementos en función de obtener resultados con el máximo de confiabilidad.
- 3.2.3 La validación retrospectiva puede efectuarse para métodos de ensayos implementados por un largo periodo de tiempo, siempre que se demuestre que el método analítico en cuestión permaneció bajo control durante el período seleccionado para el análisis y que la documentación de validación y de cumplimiento de

BPLCM y/o de sistema de calidad a presentar es suficientemente confiable y trazable.

##### 3.3 Protocolo de validación.

- 3.3.1 Cada método analítico a validar contará con un Protocolo de validación.
- 3.3.2 Los Protocolos de validación contarán al menos con la siguiente información:
  - a) Identificación del Laboratorio y/o institución a la que pertenece el mismo.
  - b) Título del estudio de validación.
  - c) Niveles de aprobación del Protocolo. Responsabilidades.
  - d) Objetivo y Alcance de la validación. En caso de que se trate de una revalidación, deberá indicarse la causa de la misma.
  - e) Categoría a la que pertenece el método y clasificación según sus características.
  - f) Relación de materiales, reactivos, patrones, equipos y documentos involucrados en el estudio.
  - g) Muestras y procedimiento de muestreo a utilizar.
  - h) Fundamento teórico del método y la referencia del mismo.
  - i) Relación de los parámetros a evaluar durante la validación.
  - j) Diseño experimental y criterios de aceptación por parámetro.
  - k) Análisis estadístico a ser utilizado para el procesamiento de los resultados.
  - l) Planillas, registros o certificados de validación de los resultados obtenidos, cálculos y procesamiento estadístico, desviaciones, etcétera.
- 3.3.3 Cualquier cambio que se requiera efectuar a un Protocolo ya aprobado, deberá estar bien justificado y ser incorporado al Protocolo sin desechar la información anterior. El mismo debe estar sujeto al sistema de control de cambios establecido en la institución.

##### 3.4 Categorización de los métodos analíticos para su selección:

- 3.4.1 Para favorecer la selección adecuada de los métodos analíticos a ser validados, los laboratorios deberán guiarse por las siguientes categorías:

**Métodos normalizados:** Se considerarán como tales aquellos métodos descritos en Farmacopeas (USP, BP, Farmacopea Europea), en Series de Informes Téc

- a) Técnicos y Manuales de Métodos de la OMS, además de otras normas y manuales de métodos de aceptación internacional.
- b) **Métodos estandarizados:** Se considerarán los derivados de estudios colaborativos internacionales cuyos resultados han sido publicados y se encuentran en fase de aceptación por entidades reguladoras internacionales y nacionales.
- c) **Métodos modificados:** Serán aquellos métodos normalizados o estandarizados con variaciones de mayor o menor relevancia (cambios en su ejecución, utilización fuera de su alcance, etc.)
- d) **Métodos desarrollados en el laboratorio:** Se considerarán como tales los métodos de ensayo generados por el propio laboratorio como alternativa a los métodos normalizados y estandarizados.
- e) **Métodos alternativos:** Categoría especial que sólo incluirá a los métodos de ensayo diseñados con el propósito de reemplazar, refinar o reducir la utilización de animales de experimentación en los ensayos.

compararse el método modificado contra el método normalizado o estandarizado original para demostrar que no existen diferencias significativas entre ellos.

- Si las modificaciones son significativas, se procederá a una validación exhaustiva del método.(reevaluación de todos los parámetros de validación aplicables)

3.5.3 Los métodos desarrollados en el laboratorio requieren validación exhaustiva.

- En caso de que los mismos pretendan sustituir algún método establecido, se determinará el grado de correlación entre ambos métodos.
- Para realizar la transferencia de un método desarrollado en otro laboratorio, se definirán criterios para la introducción del mismo. Si el método ha sido validado, se realizará una evaluación del desempeño o ensayo de funcionalidad, y posteriormente se realizará un estudio entre ambos laboratorios con análisis de las mismas muestras para demostrar equivalencia. En caso de que el ensayo no haya sido validado o se transfiera con modificaciones al original, se acometerá una validación exhaustiva.

3.4.2 No es obligatorio la utilización de métodos de ensayo descritos en Farmacopea. El empleo de métodos estandarizados o desarrollados en el laboratorio es aceptable siempre y cuando se demuestre su equivalencia y relevancia.

3.5.4 Los métodos alternativos requieren validación exhaustiva. Esto incluirá la validación del método como tal y la validación de la correlación con el método original o con los resultados de los ensayos de evaluación del producto en ensayos clínicos (ver Anexo 2).

### 3.5 Extensión de la validación según la categoría a la que pertenece el método

3.5.1 Los métodos normalizados y estandarizados no requieren validación sino una evaluación de su desempeño. No obstante, para la introducción de los mismos cada laboratorio definirá sus criterios de evaluación caso a caso, tomando en consideración las características del método y la experiencia que se tenga en la caracterización del producto en cuestión.

- Para la presentación al CECMED de métodos alternativos novedosos (basados en nuevas tecnologías o diseños) se requerirá el aval de instituciones de referencia o paneles de expertos (ver Anexo 2).

Nota: En el caso de métodos utilizados durante el proceso como ensayos complementarios, es decir que no son usados para verificar cumplimiento de especificaciones de calidad, se realizara una validación limitada solo para demostrar que los componentes de la muestra no invalidan los resultados.

La evaluación del desempeño puede realizarse por:

- evaluación de varias replicas de un material de referencia bien caracterizado.
- evaluación limitada de algunos parámetros de validación (o la combinación de ellos) como la exactitud, la precisión y / o la especificidad.

### 3.6 Cumplimiento de Buenas Prácticas para asegurar los resultados de la validación.

3.5.2 Los métodos modificados requieren validación y su extensión dependerá de la naturaleza del cambio introducido.

3.6.1 Los laboratorios que desarrollen estudios de validación cumplirán con los requerimientos de Buenas Prácticas de Laboratorio aplicables en función de asegurar los resultados obtenidos.

3.6.2 En particular se pondrá énfasis en los siguientes aspectos:

Se garantizará:

- Si las modificaciones realizadas poseen poco impacto sobre el desempeño del método analítico, sólo se requiere una validación del cambio. Siempre que sea posible, deberá

- a) La calidad de los reactivos utilizados en los estudios.

- b) El control sobre la preparación de las soluciones de ensayo (incluyendo el agua utilizada), la identificación inequívoca de las mismas y su conservación
- c) El empleo de materiales de referencia adecuadamente caracterizados, bien sean primarios o secundarios calibrados contra los primarios. Se dispondrá de la documentación de tales patrones.
- d) La calibración y/o verificación de aquellos equipos que lo requieran antes de comenzar el estudio de validación. El laboratorio debe disponer de toda la documentación que avale el estado de la calibración y/o verificación
- e) El control sobre la manipulación y conservación de las muestras para el estudio. Además, se garantizará la homogeneidad de dichas muestras de ensayo
- f) La conservación de la documentación en función de la trazabilidad.
- g) La calificación y entrenamiento requeridos del personal que ejecuta la validación e interpreta los resultados obtenidos.

### 3.7 Clasificación de los métodos de ensayo según su propósito. Definición de parámetros.

3.7.1 Según su propósito los métodos de ensayo se clasificarán en 3 grupos: ensayos de identidad, determinación de impurezas, contenido y actividad biológica o potencia:

- Los ensayos de identidad agrupan aquellos diseñados para identificar un analito en una muestra por comparación de una propiedad físico – química (comportamiento cromatográfico, espectro, reactividad química) o inmunoquímica (interacción antígeno – anticuerpo) con la de una sustancia de referencia.
- Los ensayos de determinación de impurezas agrupan aquellos utilizados para determinar impurezas cualitativamente o cuantitativamente.
- Los ensayos de contenido y actividad biológica agrupan los empleados para la evaluación de la actividad biológica o potencia, así como para la cuantificación del ingrediente farmacéutico activo u otro componente del producto. De igual forma pueden incluirse otros tipos de métodos analíticos como los ensayos de disolución.

3.7.2 La selección de los parámetros se realizará de acuerdo a la siguiente Tabla:

Parámetro	Identidad	Impurezas		Contenido o Potencia
		Cuantificación	Límites	
Exactitud	-	+	-	+
Precisión	-	+	-	+
Robustez	+	+	+	+
Linealidad e intervalo	-	+	-	+
Paralelismo	-	-	-	+
Especificidad	+	+	+	+
Límite de detección	±	±	+	-
Límite de cuantificación	-	+	-	-

**Leyenda:** + el parámetro debe ser evaluado diariamente  
 - el parámetro no tiene que ser evaluado  
 ± el parámetro no tiene que ser necesariamente evaluado, pero puede requerirse su determinación bajo determinadas circunstancias.

- La falta de especificidad de un método no implicará su invalidación para el uso propuesto, pero sí requerirá la utilización de un procedimiento complementario que garantice la especificidad del método analítico.
- La evaluación de la reproducibilidad se considerará relevante cuando el método va a ser aplicado en más de un laboratorio (en la misma institución o en otra institución).
- En ensayos biológicos para los cuales no existen patrones puros de analito y que poseen una variabilidad notable (más del 25 %), como es el caso de los ensayos en animales, entre otros, la determinación de la exactitud no resultará relevante.
- La evaluación del paralelismo constituye un parámetro relevante en el caso de los ensayos biológicos para la determinación de potencia, aunque puede resultar aplicable en otros ensayos inmunoenzimáticos.
- La evaluación de la robustez podrá realizarse durante la fase de desarrollo del método y no necesariamente durante la validación. En tal caso, dicho estudio se documentará rigurosamente incluyendo y ajustando los factores considerados críticos en el procedimiento del método analítico a validar.

- 3.7.3 Los métodos analíticos que no están incluidos en la clasificación descrita en 3.7.1, la definición de los parámetros se realizará caso a caso, según el propósito y las características del método.
- 3.8 Desviaciones del Protocolo de Validación.
- 3.8.1 Las actividades de validación se ejecutarán según lo establecido en los Protocolos de Validación.
- 3.8.2 Cualquier desviación de lo descrito en el protocolo debe ser adecuadamente justificada y documentada, ya sea como información anexa o como parte del propio protocolo. Además, debe evaluarse y documentarse la repercusión de la desviación en el proceso de validación.
- 3.8.3 Las desviaciones del protocolo serán analizadas y autorizadas por la dirección del laboratorio y aseguramiento de la Calidad.
- Desarrollo del proceso de validación. Evaluación de los parámetros.**
- 4.1 Determinación de la Exactitud.
- 4.1.1 La determinación de la exactitud deberá realizarse por estudios de adición y recuperación de cantidades conocidas de muestras de referencia o patrones a excipientes a fin de comparar el valor medido experimentalmente (observado) con el valor real (esperado).
- 4.1.2 En ensayos físico – químicos la determinación de este parámetro podrá realizarse por algunos de los siguientes métodos:
- a) Análisis repetido de una muestra de concentración conocida: Se realizará por adición de una concentración conocida de un analito o patrón a un placebo. Deberán implementarse entre 6 y 10 ensayos y se calculará el porcentaje de recuperación. Se implementarán pruebas de significación apropiadas.
- b) Análisis repetidos de muestras de concentraciones conocidas diferentes: Se seguirá un diseño similar al anterior. Se utilizarán 3 concentraciones como mínimo (intervalo alto, medio y bajo) y se realizarán los análisis por triplicado. En este tipo de estudio, se evaluará la influencia del factor concentración.
- c) Método de adición de patrón: Se tomarán alícuotas de una muestra a las que se añaden cantidades conocidas de un patrón, dejando una alícuota como control de muestra. Dichas muestras se analizarán en paralelo por triplicado y se evaluarán contra una curva de calibración preparada con soluciones patrones. Se calculará la recuperación como medida de exactitud y su significación por pruebas estadísticas apropiadas.
- d) Comparación con otro método validado: Podrá implementarse a concentración única o en un intervalo de 2 a 4 concentraciones diferentes. En cualquier caso se analizarán las muestras 6 veces como mínimo. Se implementarán pruebas de significación apropiadas.
- 4.1.3 Para que la evaluación de la exactitud se considere satisfactoria, no existirán diferencias significativas entre los valores obtenidos experimentalmente y los valores verdaderos.
- 4.1.4 En ensayos biológicos los métodos antes descritos pueden no ser aplicables. En su lugar (o de forma concomitante) la determinación de la exactitud podrá realizarse por algunas de las siguientes variantes:
- a) Valor teórico en el intervalo de confianza del valor experimental: Se utilizarán diluciones diferentes (al menos 3) de un material de referencia, las cuales serán analizadas por duplicado en 3 ensayos como mínimo. En todos los casos, el valor teórico (esperado) deberá estar comprendido en el intervalo de confianza del valor experimental (hallado).
- b) Comparación con un material de referencia: Se compararán muestras de producción con un material de referencia homogéneo y bien caracterizado en al menos 3 ensayos ejecutados en paralelo. No existirán diferencias significativas entre las muestras y el material de referencia para el grado de probabilidad determinado.
- Nota: Podrá ser utilizado cualquier otro método siempre que se demuestre estadísticamente la exactitud.
- 4.2 Determinación de la precisión.
- 4.2.1 La determinación de la precisión se realizará a 3 niveles, siempre que proceda: intraensayo (repetibilidad), interensayo (precisión intermedia) e interlaboratorios (reproducibilidad). Las muestras a incluir en este estudio serán lotes de producción (muestras reales).
- 4.2.2 En ensayos físico – químicos la evaluación de la precisión podrá seguir los siguientes diseños experimentales:
- a) Evaluación de la repetibilidad: (1) se utilizarán 2 o más concentraciones de una muestra homogénea, las cuales serán analizadas 6 veces como mínimo en una misma corrida, (2) se prepararan muestras de 3 concentraciones diferentes, una inferior, media y superior del intervalo especificado y realizar 3 replicas de cada una o (3) realizar un mínimo de 6 determinaciones a la concentración del 100 %.
- b) Evaluación de la precisión intermedia: Se implementará un diseño donde se evaluarán 3 concentraciones de una muestra (como mínimo) en duplicado, por al menos 2 analistas en 3 días diferentes. Se recomienda, siempre que sea posible, que cada analista emplee instrumentos y materiales diferentes.

- c) Evaluación de la reproducibilidad: Se implementará en forma de estudio interlaboratorio. Se evaluarán de 3 a 5 muestras (en un esquema de 2 a 4 concentraciones por muestra) por duplicado, involucrando diferentes analistas, reactivos e instrumentos en cada laboratorio. Las muestras se analizarán en 6 ensayos independientes como mínimo.
- Nota: Podrá ser utilizado cualquier otro método siempre que se demuestre estadísticamente la precisión.
- 4.2.3 En cada caso se evaluará la media, desviación estándar típica y el coeficiente de variación (CV). Se implementarán pruebas de significación adecuadas para medias y varianzas, siempre que proceda.
- 4.2.4 Los resultados de los estudios de precisión se expresarán en términos de CV, el cual no excederá el 5% de variabilidad total en ensayos físico – químicos. Generalmente se aceptarán variabilidades menores para algunos métodos como los cromatográficos ( $\leq 2\%$ ) y los espectrofotométricos ( $\leq 3\%$ ). La variabilidad aceptada en estudios de repetibilidad será menor para análisis de IFA que para determinación de impurezas o de producto terminado, por la influencia de la concentración de analito.
- 4.2.5 En ensayos biológicos la evaluación de este parámetro podrá seguir los siguientes diseños experimentales:
- a) Evaluación de la repetibilidad: Se prepararán 10 réplicas de cada dilución de muestra utilizada en el ensayo y se evaluarán en una misma corrida (3 veces como mínimo por el mismo analista). Se calculará el CV por dilución, el cual no será superior al 10% para inmunoensayos y otros ensayos *in vitro* ni superior al 20% para el caso de los ensayos en cultivos celulares. Para los ensayos *in vivo*, se seleccionarán 3 concentraciones (rango alto, medio y bajo del ensayo) y se prepararán 3 réplicas de cada una, las cuales se analizarán en un mismo ensayo o en ensayos diferentes por un mismo analista. El CV no será superior al 50%.
- b) Evaluación de la precisión intermedia: Se evaluarán entre 3 y 5 lotes de fabricación en todo el rango de trabajo, en al menos 6 determinaciones independientes, involucrando diferentes analistas, instrumentos y materiales de laboratorio. Se evaluará la variabilidad entre analistas, días y entre lotes. Para inmunoensayos y otros ensayos *in vitro* el CV no será superior al 20%. Para ensayos en animales y en cultivos celulares estará en el rango del 50 al 150 %.
- c) Evaluación de la reproducibilidad: Se implementará en forma de estudio interlaboratorio. Se evaluarán entre 3 y 5 lotes de fabricación, de ser posible de diferentes actividades biológicas, en todo el rango de trabajo en al menos 10 ensayos independientes, involucrando diferentes analistas, reactivos e instrumentos en cada laboratorio. Para inmunoensayos y otros ensayos *in vitro* el CV no será superior al 20%. Para ensayos en animales y en cultivos celulares estará en el rango del 50 al 150 %.
- 4.3 Determinación de la especificidad.
- 4.3.1 El diseño de los estudios de especificidad dependerá de las características del método, del uso propuesto y del tipo de muestra que se vaya a analizar.
- 4.3.2 La evaluación de la especificidad, en función de las características de los métodos de ensayo, deberá estar dirigido a los siguientes aspectos:
- a) Identidad: Se demostrará que el método es capaz de identificar el principio activo en presencia de otras sustancias.
- b) Pureza: Se demostrará que el método permite una evaluación cualitativa o cuantitativa de las impurezas específicas.
- c) Determinación cuantitativa de un componente (o para ensayos de actividad): Se asegurará que la señal medida por el método analítico corresponde exclusivamente al analito sin interferencias de excipientes, productos de degradación y/o impurezas.
- 4.3.3 En ensayos físico químicos la evaluación de este parámetro podrá seguir los siguientes diseños experimentales:
- Determinación en IFA:
- a) Evaluación de impurezas: Se comparará un patrón contra la misma muestra cargada con contaminantes potenciales a concentraciones no inferiores a los límites establecidos, o en una proporción no superior al 1% de cada contaminante. Las muestras se analizarán en paralelo como mínimo en 3 ensayos diferentes. Se determinará el porcentaje de recuperación y su significación estadística.
- b) Evaluación de productos de degradación: Se procederá de forma similar a la anterior. En caso de que no se disponga de productos de degradación, se comparará el patrón contra un lote de IFA envejecido y/o sometido a condiciones de estrés previamente evaluadas.
- c) En caso de que se desconozca la estructura de un contaminante o no exista disponibilidad del mismo, se analizarán el patrón y el lote de IFA envejecido y/o sometido a condiciones de estrés por el método en cuestión y por un método complementario de mayor especificidad. La especificidad estará determinada por el grado de coincidencia entre ellos.
- Determinación en producto terminado:
- Nota: En este caso se seguirán los siguientes diseños por separado o en combinación, en dependencia de las características del método y de las muestras a evaluar.

- a) Se prepararán placebos, los cuales se analizarán recién preparados y sometidos a degradación. Ninguno de los componentes deberá dar una señal cuantificable.
- b) Se adicionará patrón de analito al placebo y se comparará la respuesta con respecto al patrón puro de analito. Los resultados deberán ser concordantes.
- c) Se adicionará patrón de analito cargado con impurezas y productos de degradación al placebo y se comparará contra el patrón puro de analito por el método en cuestión y por uno complementario de igual o mayor especificidad. En su lugar, podrá degradarse una muestra de producto terminado en su envase definitivo y se comparará con el patrón de analito puro.
- d) Para los ensayos de identificación se puede tratar la solución del placebo con el reactivo que se utiliza para provocar la reacción química y demostrar que no existe interferencia o reacción del placebo con el reactivo químico.
- 4.3.4 En el caso que los productos de descomposición sean desconocidos o no puedan aislarse se recomienda realizar los siguientes pasos:
- Evaluar la estructura química de la droga y postular las posibles rutas de degradación y métodos de ataque.
  - Proceder a la degradación artificial de las siguientes formas:
    - Termólisis: Colocar el analito o principio activo, placebos y muestras en un horno a temperaturas entre 70-120 °C o a 20 °C por debajo del punto de fusión del principio activo.
    - Hidrólisis: Por calentamiento a reflujo con agua.
    - Hidrólisis alcalina: Por calentamiento a reflujo con hidróxido de sodio 1 N durante una hora.
    - Hidrólisis ácida: Por calentamiento a reflujo con ácido clorhídrico 1 N durante una hora.
    - Fotólisis: Someter el analito a degradación en una solución de la misma a la luz UV de onda corta y a la luz solar directa o indirectamente.
    - Oxidación: Por calentamiento en baño de María de una solución del analito con gotas de peróxido de hidrógeno.
- Nota: Se recomienda que la degradación del analito no sea mayor del 20 % de la concentración inicial.
- 4.3.5 Para ensayos biológicos los diseños descritos anteriormente resultan aplicables. Puede resultar relevante en estos estudios de especificidad evaluar no sólo materiales de referencia bien caracterizados, sino también de 1 a 3 lotes de fabricación, fundamentalmente para ensayos que son producto – específicos.
- Para algunos productos biológicos (inmunosueros y otros obtenidos por técnicas de ADN recombinante) puede ser conveniente la evaluación de la especificidad de los ensayos por determinación de su actividad biológica por utilización de anticuerpos neutralizadores.
- 4.4 Determinación de la Linealidad:
- 4.4.1 Este estudio se efectuará tanto sobre soluciones patrón de analito como sobre muestras problema que contengan concentraciones crecientes de analito.
- 4.4.2 En ensayos físico-químicos los estudios de linealidad responderán a diseños similares a los que se describen a continuación:
- a) El ensayo se puede efectuar tanto con material de referencia del analito, como con muestras problemas que contengan concentraciones crecientes de analito que cubran el intervalo del método. Cuando se trata de la valoración de una materia prima se analizarán de 3 a 5 soluciones patrón en un intervalo de concentraciones entre 80 y 120 % de la concentración teórica. Cuando se trata de la valoración del principio activo en un producto terminado se analizarán entre 5 y 7 soluciones patrón en un intervalo de concentraciones entre 50 y 150% de la concentración teórica del principio activo en la muestra. En los dos casos el análisis se realizará como mínimo por triplicado.
- b) Se evaluarán los datos estadísticamente a fin de verificar la linealidad y proporcionalidad según se describe a continuación:
- Significación de la regresión: Se determinará el coeficiente de correlación (debe ser  $\geq 0.990$ ) y el de determinación (valores superiores a 0.98).
  - Verificación de linealidad: Se efectuará por determinación del CV de los factores de respuesta (cociente respuesta / concentración), el cual no será superior al 5%. También se evaluará la varianza de la pendiente de la línea de regresión.
  - Verificación de proporcionalidad: Los resultados de este ensayo deberán incluir el 0 para el grado de probabilidad definido.
  - Prueba de falta de ajuste: Se implementará para demostrar que los valores se ajustan a una línea recta.
- Nota: Podrá ser utilizado cualquier otro método siempre que se demuestre estadísticamente la linealidad.

4.4.3 En ensayos biológicos la determinación de la linealidad involucrará la preparación de 4 a 8 diluciones de la muestra en el intervalo definido y su análisis por triplicado en 3 corridas independientes. En este caso, se calculará la exactitud y precisión para cada dilución, los cuales deberán ser aceptables para que se considere lineal el método.

NOTA: En algunos ensayos biológicos para determinación de potencia, los programas estadísticos para conocer la actividad biológica del producto evalúan el cumplimiento de la linealidad como parte de los criterios de validez del ensayo, de modo que resulta adecuado utilizar tales confirmaciones para estimar la linealidad del sistema.

#### 4.5 Determinación del intervalo.

4.5.1 En ensayos físico – químicos la determinación del intervalo podrá efectuarse bajo el mismo diseño del estudio de exactitud. Para ello se prepararán muestras por adición de sustancia a blancos en los extremos y dentro del intervalo que se desea establecer, analizando los mismos de manera repetida. En cada uno de los niveles seleccionados deberá cumplirse los criterios de exactitud, precisión y linealidad.

NOTA: Por regla general deberán ser evaluados los siguientes intervalos por tipo de ensayo: 80-120 % de la concentración de ensayo para determinación de sustancia activa o producto terminado, 70-130 % para uniformidad de contenido,  $\pm 20$  % del rango especificado para ensayos de disolución, y para determinación de impurezas del nivel reportado al 120 % de la especificación.

4.5.2 En ensayos biológicos el rango estará constituido por el límite superior e inferior de la linealidad (con precisión y exactitud aceptables) o será determinado a partir de la curva de calibración.

#### 4.6 Determinación de paralelismo:

4.6.1 Sólo resultará aplicable a ensayos biológicos en los cuales la curva dosis – respuesta sea lineal, de forma natural o transformada. Este estudio resultará un test de identidad entre 2 preparaciones, el material de referencia y el analito diluidos en un mismo tampón de ensayo o fluido, y deberá realizarse de forma concomitante al estudio de Linealidad.

#### 4.7 Determinación de la Robustez:

4.7.1 En este estudio se evaluarán variaciones razonables deliberadamente efectuadas con el propósito de identificar factores que originen fluctuaciones menores y variaciones significativas en el método de ensayo. Podrá realizarse durante o previo a la validación.

4.7.2 En ensayos donde la preparación de las muestras resulte prolongada, se analizará la estabilidad del analito en función de determinar si pequeñas variaciones del mismo en el tiempo pueden incidir en el desempeño del método.

NOTA: Para ensayos físico – químicos, esto puede ser recomendable en el caso de métodos colorimétricos, conductimétricos, y ensayos de disolución, entre otros, mientras que será aplicable en ensayos biológicos donde la preparación de la muestra resulte larga y engorrosa o se analice un número de muestras excesivo.

4.7.3 Dentro de las variables a considerar en un estudio de robustez, se evaluarán cambios en la temperatura y/o humedad del cuarto o equipo de incubación así como en el tiempo de incubación, en el pH de un reactivo o solución o en la composición de ésta, velocidad de flujo en la cromatografía, entre otros.

NOTA: Cuando se pretendan evaluar varios factores de variabilidad en un método, deberán introducirse varios cambios a la vez, y no evaluar las variables una a una, garantizando así la estimación del efecto global de cada factor.

4.7.4 En ensayos biológicos en particular, deberá evaluarse adicionalmente, si procede, la influencia de factores como los ciclos de congelación / descongelación de muestras, número de pases de líneas celulares insertadas en el ensayo, orden de adición de las muestras, etcétera.

4.7.5 Para conocer la influencia de los factores seleccionados sobre el sistema de ensayo, se determinarán la exactitud y la precisión (u otro parámetro equivalente y aplicable) de cada condición con el objetivo de estimar el grado de tolerancia de ellos en las condiciones normales de ensayo.

#### 4.8 Determinación del Límite de detección y cuantificación:

4.8.1 La evaluación de ambos parámetros puede efectuarse bajo el mismo diseño.

4.8.2 La determinación de estos límites en ensayos físico – químicos deberá responder a los siguientes diseños:

- a) Relación señal ruido: Se compararán la respuesta del blanco (matriz sin analito) con las muestras que contienen pequeñas cantidades de analito adicionadas al blanco. Deberá obtenerse el nivel medio de ruido del blanco y se multiplicará por 2 o 3 para el límite de detección o por 6 o 10 para el de cuantificación. Posteriormente se compararán estos valores con las respuestas de las series blanco + analito y se hallará la concentración de analito que corresponda al valor de la señal.
- b) Estudio de la menor cantidad detectable: Muy recomendado para cromatografía de capa delgada en la detección de impurezas y/o productos de degradación en IFA. Se determinará la carga máxima de IFA que se separa correctamente en las condiciones cromatográficas establecidas, y posteriormente se prepararán diluciones constantes de esta IFA (a una concentración ya evaluada) más cantidades decrecientes del analito a estudiar. El límite de

- detección se calculará a partir de la dilución en que no sea posible distinguir entre la respuesta del analito y la del blanco. El resultado se expresará en valor absoluto o en por ciento (con respecto a la carga máxima).
- c) Por estimación: El límite de detección y el de cuantificación podrán extrapolarse del valor de la ordenada en el origen (en unidades de concentración), de la recta del ensayo de linealidad o por análisis repetido del blanco de la muestra. En todos los casos se aplicarán cálculos matemáticos para estimar ambos límites y estos serán verificados mediante el análisis de muestras que contengan el analito en concentraciones iguales o aproximadas a los límites estimados.
- 4.8.3 En ensayos biológicos el estudio para la determinación del límite de detección tendrá como objetivo evaluar la concentración mínima de sustancia que genere una respuesta uniforme mayor que el valor de base de la prueba. Por regla general, se evaluará la respuesta promedio del blanco y el límite de detección será el doble o el triple de dicho valor.
- 4.8.4 Tanto el límite de detección como el de cuantificación son valores numéricos. No se aceptarán como especificaciones índices cualitativos como “no presencia o ausencia del analito” o la expresión “no contiene.
- 4.9 Determinación de la sensibilidad analítica:
- 4.9.1 Este parámetro se evaluará como parte de otros estudios. En un método analítico sensible, ligeros incrementos de concentración, coincidirán con aumentos notables en la señal o respuesta.
- 4.10 Pruebas de Adecuación del sistema
- NOTA: Las pruebas de adecuación del sistema son parte esencial de muchos métodos analíticos y dan la seguridad de que el sistema analítico se ejecuta correctamente. Se basa en el concepto de que el equipamiento, las operaciones analíticas y las muestras utilizadas en el ensayo son evaluadas de forma integral para demostrar la estabilidad del sistema durante la medición o cuantificación del analito. Las farmacopeas establecen las pruebas de adecuación del sistema que deben realizarse antes acometer el ensayo para cada método analítico.
- 4.10.1 La prueba de adecuación del sistema debe establecerse para cada método analítico en particular dependiendo del tipo de método que se va a validar.
- 4.10.2 En los métodos cromatográficos (líquido y gaseoso) se establecerá el número de réplicas de inyecciones de la solución estándar, la resolución entre dos picos consecutivos, el número de platos teóricos de la columna, etc.
- 4.10.3 En los métodos volumétricos se establecerán las condiciones de estandarización de las soluciones volumétricas utilizadas en los ensayos.
- 4.10.4 En el caso de los métodos espectrofotométricos se establecerá, al menos, el número de réplicas necesario de los espectros de absorción de las soluciones estándar.
- 4.10.5 En los estudios de disolución la adecuación del sistema puede efectuarse a través de la calibración química del disolutor utilizando tabletas calibradoras antes de ejecutar la validación del método analítico.
- 4.10.6 La respuesta generada por la solución estándar debe exhibir desviaciones estándar relativas o coeficientes de variación dentro de los límites permitidos según el método analítico utilizado.
- 5. Documentación de los resultados de la validación.**
- 5.1 Todos los datos primarios serán perfectamente auditables y trazables en la documentación del laboratorio.
- 5.2 En caso de que los resultados obtenidos no coincidan con los esperados, esto será adecuadamente documentado junto con un análisis de las causas que originaron tal resultado.
- NOTA: El no cumplimiento de las especificaciones definidas para un parámetro no necesariamente invalidará el uso del método de ensayo en cuestión. En tal caso, este método sólo podrá ser utilizado para ciertos tipos de muestras o ser acompañado de algún otro método complementario.
- 5.3 Una vez concluidos los estudios de validación y analizados los resultados, se elaborarán los Informes técnicos o de validación correspondientes, los cuales deberán incluir:
- Identificación del Laboratorio y/o institución a la que pertenece.
  - Identificación del Informe Técnico.
  - Título del estudio de validación.
  - Referencias de la calibración, verificación y/o calificación de instrumentos de medición y equipos utilizados.
  - Resultados de las determinaciones de cada parámetro contra las especificaciones, incluyendo datos primarios (esquemas, curvas de calibración, espectros y cromatogramas originales, lecturas de absorbancia, fotos, figuras, etc.).
  - Discusión de los resultados y conclusiones.

- g) Nivel de aprobación de los resultados.
- h) Fechas de inicio y conclusión del estudio.
- 5.2 Toda la documentación (protocolo, informes, datos primarios, registros de ensayo) se archivará adecuadamente mientras que se encuentre en uso el método validado.
- 6. Aseguramiento de los resultados y monitoreo de los ensayos validados**
- 6.1 Aseguramiento de los resultados de los métodos validados.
- 6.1.1 Durante el uso rutinario de los ensayos validados o estandarizados se insertarán, con la frecuencia establecida por cada laboratorio y en dependencia de las características de cada técnica analítica, muestras controles positivos y negativos.
- NOTA: En el caso de ensayos biológicos, la inclusión de controles positivos y negativos se realizará en todos los ensayos con carácter obligatorio.
- 6.1.2 Los ensayos incluirán además la inserción de muestras ciegas con la frecuencia que defina cada laboratorio.
- 6.1.3 Cada laboratorio poseerá un programa de evaluación del desempeño del método validado / estandarizado a través de ensayos de aptitud y/o estudios colaborativos.
- 6.1.4 El personal responsable de estos ensayos será sometido periódicamente a evaluaciones de la competencia analítica. Estas evaluaciones deberán ser cada 2 años, como mínimo.
- NOTA: Siempre que sea posible, las evaluaciones de la competencia analítica serán conducidas por los especialistas de mayor experiencia en los laboratorios.
- 6.2 Utilización de gráficos de control.
- 6.2.1 Los ensayos validados deberán ser monitoreados a intervalos regulares a través de gráficos de control (donde proceda) u otras herramientas estadísticas que posibiliten mantener el control sobre el desempeño rutinario de los ensayos.
- 6.2.2 Los parámetros a ser controlados por gráficos de control podrán responder al comportamiento de materiales de referencia (primarios o de trabajo) y de muestras controles positivos.
- 6.3 Revalidación de métodos analíticos.
- 6.3.1 Los métodos se revalidarán si existen cambios reales o posibles en su ejecución, de acuerdo a las siguientes recomendaciones:
- a) Cambios menores en el método: Si el o los cambios son menores sólo se requerirá una validación parcial (validación del cambio), dirigida a demostrar que el cambio no posee impacto en el desempeño del método. Cambios esperados como la sustitución de un lote de material de referencia de trabajo por otro, cambio en el lote de conjugado o recubrimiento (por sólo citar algunos ejemplos), no implicarán la necesidad de revalidar, sino que se demostrará que sistema analítico permanece bajo control tras los cambios a través de gráficos de control o herramientas equivalentes.
- b) Cambios mayores en el método: Se requerirá revalidación exhaustiva (revalidación de todos los parámetros aplicables), la cual se ejecutará de acuerdo a lo establecido en esta regulación (Apartado 4.2).
- c) Utilización de un método por largo tiempo: Se debe demostrar que el sistema de ensayo permaneció bajo control durante el período en cuestión.
- d) Utilización de un método después de un tiempo sin uso: Si un método deja de utilizarse durante un período determinado se requerirá una demostración del desempeño del método antes de utilizarlo nuevamente con fines rutinarios. En dependencia de los resultados obtenidos, procederá o no la realización de un proceso de revalidación exhaustivo.
- 6.3.2 Igualmente, los métodos analíticos serán revalidados si existen cambios mayores en los procesos de fabricación que puedan incidir sobre el desempeño de los mismos, particularmente si existen cambios en las matrices o rangos de las muestras ensayadas.
- 6.3.3 La documentación relativa a los resultados de la revalidación se elaborará según se establece en el Apartado 4.3 de esta regulación.

#### Bibliografía

1. PNO 07.001 Metodología para la elaboración, aprobación y revisión de las regulaciones. CECMED. 1995.
2. NC-ISO/IEC 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. ISO. 2000.
3. Regulación 37-2004 "Buenas Prácticas para Laboratorios de Control de Medicamentos".
4. Regulación 33-2003 "Control de cambios".
5. Castro Cels M et al. Validación de métodos analíticos. *Monografía AEFI*. 1989.
6. Agalloco J. "Point to Consider" in the Validation of Equipment Cleaning Procedimientos, Volume 46, No.5, *PDA Journal of Pharmaceuticals Science and Technology*, Sept/Oct 1992: 163-168.
7. Pedersen HL. Validation of Manufacturing Processes for Drug Substances: An FDA Perspective. *Journal of Validation Technology* 1995, Volume 1; 1: 7-11.
8. De Sain C. Master Method Validation Protocols, Documentation Basics. *BioPharm* 1992.
9. Levchuk JW. Good Validation Practices: FDA Issues. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 1994, Volume 48; 5: 221-223.
10. USP. Validation of Compendial Methods (1225), general Information. *The United States Pharmacopeia* 23 1995.

11. International Organization for Standardization. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. *ISO 5725-1, ISO 5725-2, ISO 5725-3, ISO 5725-4, ISO 5725-6*, Ginebra 1994.
12. US-FDA. Validation of Analytical Procedimientos: Methodology. Extension of: Text on Validation of Analytical Procedimientos, Department of Health and Human Services, FDA, Volume 61, No 46, Docket No 96D-0030, 1996.
13. US-FDA. International Conference on Harmonisation; Guideline on validation of Analytical Procedimientos: Definitions and Terminology; Availability. DHHS, Federal Register Vol. 60, 1995: 11260.
14. USP. Guidance for Industry. Bioanalytical methods validation for human studies. CDER. 1998.
15. Guidance for Industry (Draft). Analytical procedures and methods validation. CBER and CDER. 2000.
16. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Validación de los procedimientos analíticos empleados en el examen de los materiales farmacéuticos. *Serie de Informes Técnicos No 823 Anexo 5*, OMS Ginebra, 1992.
17. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. Prácticas adecuadas para la fabricación de productos farmacéuticos. *Serie de Informes Técnicos No 823 Anexo 1*, OMS Ginebra, 1992.
18. Commission of the European Communities. Analytical Validation (July 1989). Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of Medicinal Products for Human Use, The Rules Governing Medicinal Products in the European Community, Volume III (addendum July 1990)
19. Canada, Drugs Directorate Guidelines. Acceptable Methods. Health Protection Branch, Health Canada, 1994.
20. Hendriksen CFM et al. Alternatives to animal testing in the quality control of immunobiologicals: current status and future prospects. The report and recommendations of ECVAM workshop 4. *ATLA* 1994; 22: 420-434.
21. Sesardic D. Requirements for valid alternative assays for testing of biological therapeutic agents. *Development in Biological Standardisation* 1996; 86: 3.
22. Hendriksen CFM et al. Validation of Alternative Methods for the Potency Testing of Vaccines. The report and recommendations of ECVAM workshop 31. *ATLA* 2001; 26: 747-761.
23. Balls M et al. Practical aspects of the validation of toxicity test procedures. The report and recommendations of ECVAM workshop 5. *ATLA* 1995; 23: 129-147.
24. Balls M y Karcher W. The validation of alternative test methods. *ATLA* 1995; 23: 884-886.
25. Fentem J y Balls M. The ECVAM approach to validation. In *Animal Alternatives, Welfare and Ethics* (ed. LFM van Zutphen and M Balls): 1083-1089. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
26. Curren RD et al. The role of prevalidation in the development, validation and acceptance of alternative methods. *ATLA* 1995; 23: 211-217.
27. Balls M et al. Report and recommendations of the CAAT/ERGATT workshop on the validation of toxicity test procedures. *ATLA* 1990; 18: 313-337.
28. Fentem JH et al. Validation: lesson learned from practical experience. *Toxicology in Vitro* 1995; 9: 857-862.
29. Council of Europe. Analytical Validation. In *Pharmeuropa Technical Guide* 1996: 28-40. Strasbourg France: Council of Europe.
30. ICH. *Validation of Analytical Methods: Definitions and Technology* 1995. ICH Topic Q 2A (CPMP/ICH/381/95). London, UK: ICH.
31. Griffiths E. Assuring the quality of vaccines: regulatory requirements for licensing and batch release. In *Methods in Molecular Medicine: Vaccine Protocols* (ed. A Robinson, G Farrar and C Wiblin). Totowa, NJ, USA: Humana Press 1996: 269-288.
32. Finney DJ. Control Charts. In *Statistical Method in Biological Assay* 1964. London, UK: Charles Griffin and Company Limited: 161-162.
33. Anon. Minitab Statistical Software Release 8. *QC Supplement: Quality Control and Improvement* 1991. Rosemont, PA, USA: Quickset: 21.15-21.20.
34. Ferguson M et al. Conferencias Magistrales del II Curso de la Red Global de Entrenamiento de OMS "Implementación de un Sistema de Calidad en Laboratorios Nacionales de Control" 1998.
35. WHO. Supplementary Guidelines on GMP: Validation. 2003.
36. G-ENAC-04. Guía para la acreditación Laboratorios que realizan análisis microbiológicos. Marzo 1997.
37. NC 376:2004 "Terminología sobre Laboratorios Clínicos y Diagnosticadores".

## ANEXO 1

### Validación de métodos microbiológicos

Los principios generales de esta regulación relativos a la organización del proceso de validación / estandarización, la caracterización de los métodos, su selección, la extensión de la validación y el cumplimiento de BP, resultan perfectamente aplicables a los ensayos microbiológicos.

Los aspectos contemplados en el Apartado 4 (Diseño del estudio de validación) pueden tener una aplicabilidad más limitada, aunque se recomienda su consulta rigurosa durante la planificación de la estandarización/validación de los métodos analíticos microbiológicos.

En la validación de los métodos microbiológicos cualitativos se evaluará, cuando sea apropiado, la especificidad, el límite de detección, el efecto matricial y las desviaciones positiva y negativa.

La evaluación de los ensayos cuantitativos incluirá además la determinación de la sensibilidad, el límite de cuantificación y la precisión.

3.1 En el caso de la precisión, podrá analizarse una misma muestra en ensayos sucesivos (de 6 a 10 ensayos) cambiando los materiales, reactivos y los analistas.

3.2 La evaluación de la exactitud resulta en ocasiones difícil tomando en consideración la dificultad de preparar suspensiones microbianas estables en el tiempo para estudios de recobrado. No obstante, si las condiciones analíticas lo permiten, podrán introducirse muestras calibradas (por epifluorescencia u otro método adecuado) en la serie analítica.

Para ensayos microbiológicos establecidos (normalizados y estandarizados) no se requerirá validación sino evaluación del desempeño, tomando en cuenta los siguientes aspectos:

- a) La utilización de cepas de referencia será adecuada en función de garantizar la trazabilidad.
- b) Se requerirá la evaluación en el tiempo de parámetros de desempeño de los medios de cultivo utilizados como el pH, la promoción de crecimiento y la esterilidad.
- c) Se garantizará la calificación sistemática de hornos y autoclaves, así como de las incubadoras. Además, se utilizarán indicadores químicos y/o biológicos que aseguren la eficacia del funcionamiento de tales equipos.
- d) Se garantizará la calificación sistemática de gabinetes de seguridad biológica así como de áreas limpias (en los casos que proceda).
- e) Se mantendrán rigurosos programas de limpieza e higienización de equipos y del laboratorio en general.
- f) La cristalería será sometida a una limpieza escrupulosa y se utilizarán indicadores químicos para asegurar la eficacia de este proceso.

Todos los datos de estandarización/ validación serán adecuadamente registrados y archivados.

Se realizará un monitoreo de los métodos microbiológicos a través de procedimientos de aseguramiento de la calidad de los resultados que incluyan la participación en estudios colaborativos y ensayos de aptitud, comparación con métodos alternativos o ya establecidos y/o la inserción de muestras inoculadas.

## ANEXO 2

### *Validación de métodos alternativos*

1. Los elementos descritos en esta regulación son perfectamente aplicables a los métodos alternativos. El establecimiento de un método alternativo contemplará su validación exhaustiva (según se define en el Apartado 4 de la regulación) y la validación de su correlación con el ensayo normalizado o estandarizado de referencia o con los resultados de la eficacia del producto (ensayos clínicos).
2. La validación de un método alternativo deberá dividirse en 5 fases, como se describirá a continuación:
  - a) Fase de desarrollo: Se definirá el propósito, las necesidades, la aplicabilidad, la necesidad de definir un procedimiento y un modelo predictivo para la interpretación de los resultados.
  - b) Fase de pre – validación: Se asegurará que cualquier método incluido en un estudio de validación formal cumple con los criterios definidos para su inclusión en él.

c) Validación: Se implementará por la ejecución de un estudio colaborativo a doble ciego como base para evaluar si el ensayo es relevante y confiable para su propósito específico de acuerdo a los criterios de desempeño definidos.

d) Evaluación independiente: Los resultados serán evaluados por paneles de expertos que realizarán un análisis exhaustivo de la relevancia del ensayo como método alternativo.

e) Progresión hacia la aceptación reguladora: Contemplará la evaluación por órganos reguladores que decidirán su aceptación o no como método alternativo y promoverán su utilización a gran escala.

3. Los estudios de correlación con respecto a ensayos normalizados o estandarizados de referencia deberán realizarse con no menos de 10 muestras (preferiblemente de actividades o concentraciones diferentes) y por triplicado. Los coeficientes de correlación serán calculados y se implementarán pruebas de significación apropiadas para estimar el grado de correlación entre los métodos.
4. Una vez aceptado el método alternativo, éste será utilizado de forma paralela al ensayo de referencia durante un tiempo (no menos de 10 ensayos), a menos que se justifique su aplicación oficial y ésta sea aprobada por la Autoridad Reguladora de Medicamentos.
5. Todos los datos de estandarización/validación serán adecuadamente registrados y archivados.
6. Los métodos alternativos serán igualmente monitoreados para asegurar su desempeño, y serán revalidados según se establece en 5.3, incluyendo nuevamente, si procede, la correlación con el ensayo de referencia.

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

**RESOLUCION No. 16 / 07**

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

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

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 40, de fecha de 29 de septiembre del 2000, dictada por el que resuelve, se creó el Sistema de Vigilancia Postcomercialización, para dar cumplimiento al objetivo formulado en la Política Farmacéutica Nacional, que establece que la Autoridad Reguladora de

Medicamentos debe "Participar activamente en las actividades relacionadas con el sistema de vigilancia postcomercialización y de las reacciones adversas y otros efectos nocivos a la salud provocadas por los medicamentos y diagnosticadores comercializados".

**POR CUANTO:** Fue notificada al CECMED la queja de calidad proveniente de EMCOMED relacionada con el lote 150305 de la especialidad farmacéutica Bencilpenicilina Procaína 1 000 000 U.I. polvo para inyección, cuyo fabricante es Hebei Zhangjiakou Pharmaceutical Co., Ltd del proveedor Zhangjiakou Dong Fang Pharmaceutical Import and Export Co. Ltd (ZPC) de la República Popular China.

**POR CUANTO:** Los análisis de laboratorio realizados, concluyeron que el lote referido, no cumplen con las especificaciones de calidad establecidas según 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 la Medida Sanitaria de Seguridad de retirada y destrucción del lote 150305 de la especialidad farmacéutica Bencilpenicilina Procaína 1 000 000 U.I. polvo para inyección, cuyo fabricante es Hebei Zhangjiakou Pharmaceutical Co. Ltd del proveedor Zhangjiakou Dong Fang Pharmaceutical Import and Export Co. Ltd (ZPC) de la República Popular China.

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

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

**NOTIFIQUESE** a EMCOMED y a la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica.

**COMUNIQUESE** a los Viceministros a cargo del área de Logística y de Asistencia Médica, al Director del Grupo Empresarial QUIMEFA, al Director del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, al Director de MediCuba, al Director del Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, y 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 8 días del mes de Marzo del 2007.

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. 19 / 07

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

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

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

**POR CUANTO:** El CECMED ha recibido el Plan de Aviso No. 01/07 emitido por QUIMEFA el 2 de Febrero del 2007, correspondiente a la retención a solicitud voluntaria del Titular del lote 6019 de la especialidad farmacéutica Clonazepam 1, tabletas, cuyo fabricante es la Empresa Laboratorio Farmacéutico "Reinaldo Gutiérrez", por detectarse un frasco del mismo con tabletas que no se correspondían con las características organolépticas del producto Clonazepam 1.

**POR CUANTO:** Según consta en el expediente de investigación PA 04/07 de Vigilancia Postcomercialización, los análisis de laboratorio demostraron la existencia de mezcla de productos.

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

#### RESUELVO:

**PRIMERO:** Aplicar como Medida Sanitaria de Seguridad la retirada y devolución al laboratorio productor de las existencias retenidas en la red de distribución del lote 6019 de la especialidad farmacéutica Clonazepam 1, tabletas, cuyo fabricante es la Empresa Laboratorio Farmacéutico "Reinaldo Gutiérrez".

**SEGUNDO:** La Empresa Laboratorio Farmacéutico Reinaldo Gutiérrez" efectuará la revisión del 100 % de las unidades devueltas, enviará al CECMED los resultados de la misma y procederá a la redistribución de las unidades conformes.

**TERCERO:** La Empresa Laboratorio Farmacéutico "Reinaldo Gutiérrez", 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.

**NOTIFÍQUESE** al fabricante, 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 Grupo Empresarial QUIMEFA, al Director del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, a los Jefes de Servicios Médicos de las FAR y el MININT.

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

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

DADA en la Ciudad de la Habana a los 3 días del mes de abril del 2007.

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. 27 / 07**

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

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

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

**POR CUANTO:** Por la Resolución 169 de 4 de octubre de 2000 del Ministerio de Salud Pública que pone en vigor el Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso Humano, donde se determinaron las medidas a imponer en caso de incumplimiento de las especificaciones de calidad de los medicamentos.

**POR CUANTO:** La especialidad farmacéutica DIOVENOR® 600 mg, tabletas revestidas, cuyo fabricante y titular es Laboratorios INNOTHERA, de Francia cuenta con el Registro Sanitario 1504 otorgado por el CECMED.

**POR CUANTO:** El CECMED ha recibido una comunicación sobre la retirada del mercado, a solicitud de la Agencia de Medicamentos Francesa, de los lotes 6015, 6024, 6037 y 6046 de la especialidad farmacéutica DIOVENOR® 600 mg, tabletas revestidas; por haberse detectado una desviación en el método de fabricación del producto.

**POR CUANTO:** En cumplimiento de lo establecido en la Resolución No. 83/03 que pone en vigor el "Reglamento para el Control Sanitario de Importaciones de Medicamentos y Materias Primas relacionadas", el CECMED emitió las Autorizaciones de Importación No. 27-0649-06-M, 27-0691-06-M, 27-0886-06-M, 27-1401-06-M y 27-0058-07-M, para los lotes 6015, 6024, 6037 y 6046 de esta especialidad farmacéutica.

**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 6015, 6024, 6037 y 6046 de la especialidad farmacéutica DIOVENOR® 600 mg, tabletas revestidas, cuyo fabricante es Laboratorios INNOTHERA, de Francia.

**SEGUNDO:** MEDICUBA y SERVIMED deberán notificar al CECMED, en un plazo no mayor de 15 días naturales, el destino final del producto.

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

**NOTIFÍQUESE** al Director General de EMCOMED, al Director Nacional de Farmacia y Óptica, al Director de MEDICUBA y al Director de SERVIMED.

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

**PUBLÍQUESE** en el Ámbito Regulator, 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 26 días del mes de abril del 2007.

Dr. Rafael B. Pérez Cristiá  
Director

**Comité Editorial**

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: [cecmed@cecmed.sld.cu](mailto:cecmed@cecmed.sld.cu)

Centro para el Control Estatal de la

Calidad de los Medicamentos.

CECMED