

# AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LOS MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS  
CECMED

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

03/05/2012 AÑO XII

NÚMERO 156-2012  
ISSN 1684-1832

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

Resolución No. 58/2012. Regulación No. 22/2012. Materiales de Referencia para Medicamentos.

REPÚBLICA DE CUBA  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LOS  
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS  
MÉDICOS

## RESOLUCIÓN No. 58/2012

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 263 de fecha 11 de mayo del año 2011, del Ministerio de Economía y Planificación, se autorizó la fusión de las unidades presupuestadas denominadas Buró Regulatorio para la protección de la salud, centro para el control Estatal de calidad de los Medicamentos y centro de control Estatal de Equipos Médicos, y la creación de la unidad presupuestada denominada centro para el control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, todas subordinadas al Ministerio de Salud Pública.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en forma abreviada CECMED, donde se dispuso que los bienes, recursos, derechos y obligaciones de toda índole de las unidades presupuestadas que se autorizaron fusionar se transfieren al CECMED, la cual se subroga en sus lugares y grados a todos los efectos legales según corresponda.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 155 de fecha 27 de junio del año 2011, del Ministerio de Salud Pública, el que suscribe fue designado como Director General del 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 la 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:** Resulta necesario actualizar la Regulación 22/2007 “Materiales de Referencia para Medicamentos”, teniendo en cuenta que, 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:** Aprobar y poner en vigor la Regulación 22/2012, “Materiales de Referencia para Medicamentos” que se anexa a la presente Resolución y forma parte de la misma

**NOTIFÍQUESE,** a todos los Centros Productores pertenecientes a la Industria Química Biofarmacéutica, CIDEM, CQB, CENSA.

**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 11 días del mes de abril de 2012

**DR. RAFAEL B. PÉREZ CRISTÍA**  
Director

1. Generalidades	2	biológicos o tecnológicos que son apropiados para el uso final proyectado.(NC ISO Guía 30:98)
2. Definiciones	2	
3. Responsabilidades	3	
<b>Del CECMED</b>	<b>3</b>	<b>2.2 Certificado del Material de Referencia:</b> Documento legal expedido por el CECMED, en el cual se hace constar que un MR cumple con los requisitos establecidos en esta regulación para ser certificado.
De los productores de Materiales de Referencia	3	
4. Requisitos para la producción de Materiales de Referencia	4	
Certificados.	4	
Preparación	4	<b>2.3 Ensayo interlaboratorio:</b> Serie de mediciones de una o más magnitudes ejecutadas independientemente por un número de laboratorios en muestras de un material dado. (NC ISO Guía 30:98)
Caracterización	5	
Estudio de Homogeneidad	5	<b>2.4 Estabilidad:</b> Capacidad de un material de referencia de mantener un valor propio establecido dentro de límites específicos por un período de tiempo específico cuando se almacena bajo condiciones requeridas. (NC ISO Guía 30:98)
Estudio de Estabilidad	6	
Monitoreo del Material de Referencia	6	
Estudios Interlaboratorios	6	<b>2.5 Exactitud:</b> Proximidad de la concordancia entre el resultado de un ensayo y el valor de referencia aceptado. (NC ISO Guía 30:98)
5. Documentación a presentar al CECMED para la certificación	7	
6. Certificación	7	
7. Bibliografía	8	
8. Anexo	9	<b>2.6 Ensayos de identidad:</b> 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

## GENERALIDADES

1.1 Los materiales de referencia (MR) son de gran utilidad en el control de la calidad de los medicamentos, ya que constituyen medios para evaluar cuantitativa y cualitativamente, diferentes características de su composición y desempeño. Así como permite establecer la trazabilidad del resultado obtenido o la asignación del valor de la muestra de ensayo.

1.2 El objetivo de esta regulación es establecer los requisitos mínimos necesarios para la certificación de Materiales de Referencia por parte del CECMED relacionados con la elaboración, caracterización, almacenamiento, documentación, evaluación, aprobación, certificación y control de los MR utilizados para garantizar la trazabilidad de las mediciones realizadas durante los controles de calidad de los medicamentos de uso humano, en cualquiera de las etapas del ciclo de vida de los mismos.

1.3 Los requisitos descritos en esta regulación son aplicables a las Sustancias Químicas de Referencia, Sustancia Química de Referencia Secundaria, y de trabajo de naturaleza química consideradas (MRQ), incluyendo los MR para productos naturales y patrones nacionales de trabajo de origen biológicos (MRB), que serán empleados en cualquiera de las etapas del ciclo de vida de los mismos

1.4 Este documento actualiza la Regulación 22-2007 y se complementa con la Regulación 37-2004 “Buenas Prácticas de Laboratorios de Control de Medicamentos”, y los lineamientos establecidos por las Organizaciones Internacionales como son las Series de Informes Técnicos emitidos por la OMS, y las ISO Guías relacionadas con los materiales de referencia.

## 2 DEFINICIONES

**Nota:** Todas las definiciones descritas en la regulación 37-2004 son aplicables a esta regulación.

**2.1 Caracterización del Material de Referencia:** Determinación de uno o más valores propios, físicos, químicos,

**2.7 Homogeneidad:** Condición de ser de una estructura o composición uniforme respecto a una o más propiedades específicas. Los MR son homogéneos con respecto a una propiedad específica, si el valor de la propiedad, determinado por ensayos en muestras de tamaño específico, se encuentra dentro de los límites de incertidumbre específicos, siendo tomadas las muestras ya sea de diferentes unidades proveedoras (botellas, paquetes, etc) o de una sola unidad proveedora. (NC ISO Guía 30:98)

**2.8 Incertidumbre de un valor certificado:** Estimación asignada al valor certificado de una magnitud que caracteriza el rango de valores dentro del cual se afirma que se encuentra el valor verdadero con un nivel de confianza establecido. (NC ISO Guía 30:98)

**2.9 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 en la calibración de un instrumento, la evaluación de un método de medición, o para la asignación de valores a otros materiales. (NC ISO Guía 30:98)

**2.10 Material de Referencia Certificado (MRC):** Material de referencia, acompañado de un certificado, donde uno o más de sus valores propios están certificados por un procedimiento que establece su trazabilidad a una realización exacta de la unidad en la que están expresados los valores propios y para los cuales cada valor certificado está acompañado por una incertidumbre para un nivel de confianza establecido. (NC ISO Guía 30:98)

**2.11 Material de Referencia Secundario (MRS):** Patrón que es asignado por comparación con un patrón primario de la misma magnitud. (NC ISO Guía 30:98)

**Nota:** La mayoría de los Materiales de Referencia que serán certificados caen dentro de esta categoría, ya que la certificación de los valores propios se lleva a cabo usualmente por un procedimiento trazable a patrones primarios. La posición de un

MRC en la jerarquía de medición no es una indicación de su conformidad para un propósito particular.

**2.12 Material de Referencia de Trabajo (MRT):** Material cuyas características se asignan o calibran por comparación con un MRS y es utilizado para ensayos de rutina en el laboratorio por un tiempo determinado, acompañado de la documentación adecuada.

**2.13 Método de referencia:** Método exhaustivamente investigado que describe clara y exactamente las condiciones y procedimientos necesarios para la medición de uno o más valores propios que han demostrado tener la exactitud y la precisión proporcionada para el uso pretendido y que, por tanto, puede ser usado para evaluar la exactitud de otros métodos para la misma medición, especialmente en permitir la caracterización de un MR. (NC ISO Guía 30:98)

**2.14 Patrón Biológico Internacional:** Preparación de una sustancia de origen biológico o sintético por medio de la cual OMS define en forma general una unidad internacional después de haberse completado un estudio internacional al respecto. (SIT No. 800, Parte A, 1990)

**2.15 Patrón de Referencia Primario (MRP):** Patrón que es designado o ampliamente reconocido con las más altas cualidades metrológicas y cuyo valor es aceptado sin referencia a otros patrones de la misma magnitud, dentro de un contexto específico. Por lo general estos materiales de referencia serán los internacionales. (NC ISO Guía 30:98)

**2.16 Precisión:** Proximidad de la concordancia entre los resultados de ensayo independientes obtenidos bajo condiciones estipuladas. (NC ISO Guía 30:98).

**2.17 Proceso de certificación de un Material de Referencia:** Proceso mediante el cual se certificarán los MR por el CECMED, basado en el cumplimiento de los requisitos establecidos en esta regulación.

**2.18 Reactivo Biológico de Referencia:** Material biológico que se emplea para la identificación de microorganismos o el diagnóstico de enfermedades. Puede presentarse como reactivo independiente o parte de un juego de reactivos. La diferencia entre patrones internacionales y reactivos internacionales de referencia se basa, entre otras cosas, en el propósito para el cual son usados y en el alcance de su caracterización. (SIT No. 800, Parte A, 1990)

**2.19 Sustancia Química de Referencia Primaria:** Sustancia de la que se conoce de forma generalizada que está dotada de las cualidades apropiadas en un contexto especificado y cuyo valor se acepta sin necesidad de comparación con otra sustancia química. (SIT 885 OMS)

**2.20 Sustancia Química de Referencia Secundaria:** Sustancia cuyas características se asignan o calibran por comparación con una sustancia química de referencia primaria. El alcance de una sustancia química de referencia secundaria puede ser menor que para una sustancia química de referencia primaria. Esta definición puede aplicarse, entre otras cosas, a algunas sustancias denominadas "patrones de trabajo" (SIT 885 OMS)

**2.21 Trazabilidad:** Propiedad del resultado de una medición o el valor de un patrón por medio del cual puede ser relacionado con una incertidumbre establecidas a referencias establecidas generalmente patrones nacionales o internacionales a través de

una cadena ininterrumpida de comparaciones. (NC ISO Guía 30:98)

**2.22 Valor certificado:** Valor o valores que aparecen en el certificado que acompaña al material. (NC ISO Guía 30:98)

**2.24 Valor de consenso:** Para un material de referencia, el valor de la magnitud obtenido por ensayos interlaboratorios, o por acuerdo entre órganos apropiados o expertos. (NC ISO Guía 30:98)

**2.25 Valor no certificado:** Valor de una magnitud, incluido en el certificado del MRC o suministrado de otra manera, el cual proporciona información solamente pero no está certificado por el productor o por el órgano certificador. (NC ISO Guía 30:98)

### 3 RESPONSABILIDADES

#### Del CECMED

3.1 Selecciona y promueve el desarrollo de MR necesarios para la Industria Farmacéutica, sobre la base de la necesidad de los mismos.

3.2 Realiza la certificación de los MR mediante la revisión de la documentación contenida en el expediente del candidato a MRN y verificando el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Producción y Laboratorio de los centros productores de los mismos, para determinar la aceptabilidad de estos, con el otorgamiento del certificado correspondiente.

3.3 Evalúa y aprueba individualmente cada nuevo lote de MR candidato a MRC.

3.4 Cuando no exista un patrón internacional de referencia biológico, el CECMED puede establecer, con independencia de OMS, un patrón nacional de referencia y si procede definir la unidad de actividad.

3.5 La calibración de los patrones nacionales de referencia biológicos, debe ser organizados por el CECMED o una entidad previamente autorizada por este.

3.6 Aprobará los estudios interlaboratorios antes de su ejecución por los coordinadores y revisará los resultados informados procediendo según corresponda.

3.7 Evalúa y aprueba la documentación de Materiales de Referencia no certificados que por alguna razón pasen a ser Materiales de Referencia Certificados.

#### De los productores de MR

3.8 Cumplir con las Buenas Prácticas de Producción (BPP) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) durante la fabricación de los MR, estando esto reconocido oficialmente por el CECMED.

3.9 Establecer y mantener un Sistema de Gestión de la Calidad documentado apropiado al tipo, rango y volumen del MR sometido de manera que asegure la producción conforme con los requisitos especificados.

3.10 Selecciona la Materia Prima candidata para la elaboración del MR.

3.11 Elabora la documentación requerida para el establecimiento del MR que produce, y la presenta al CECMED cumpliendo al respecto lo establecido en esta regulación.

3.12 El expediente que se presenta para cada Material de

Referencia a certificar es independiente del expediente para el registro del medicamento.

3.13 Solicita al CECMED autorización para la elaboración y distribución de Material de Referencia Certificado una vez que disponga de las condiciones adecuadas para esto.

3.14 Elabora nuevos lotes de MR para sustituir los vigentes con tiempo suficiente antes del agotamiento o cambio en las características de los existentes comunicándolo al CECMED. Los nuevos lotes de MR deberán ser presentados al CECMED para su evaluación y aprobación mediante la solicitud de una nueva certificación.

3.15 Adquiere los Materiales de Referencia Primarios necesarios para la caracterización y chequeo periódico de sus MRC.

3.16 Son los coordinadores de los estudios interlaboratorios en los casos que proceda.

3.17 Vela por el uso correcto de los MR, distribuyéndolos con sus respectivos certificados de análisis, solamente a los usuarios que hayan sido reportados previamente en el expediente o estén autorizados por el CECMED.

#### **4 REQUISITOS PARA LA PRODUCCIÓN DE MR**

##### **Preparación**

4.1 Las instalaciones y locales destinados a la preparación, caracterización, almacenamiento y control de los MR deben cumplir con todo lo referido a estos temas descritos en la Regulación 37 "Buenas Prácticas de Laboratorio para control de medicamentos" vigente. El productor de MR debe asegurar que estos requisitos sean considerados por cualquier colaborador involucrado.

4.2 Para la preparación de los Materiales de Referencia Biológicos se seguirá lo descrito en la parte B: "Pautas para la Preparación, Caracterización y Calibrado de patrones de trabajo y de reactivos de referencia nacionales o de laboratorio para sustancias biológicas". (SIT No 800, 1990, OMS).

4.3 La elaboración, caracterización y los estudios de homogeneidad y estabilidad de un material candidato a MRC se realizará conforme a un protocolo donde se describan de forma detallada todas las etapas del proceso.

4.4 El protocolo debe contener como mínimo los siguientes acápite:

- a. Identificación del centro productor.
- b. Niveles de aprobación del centro productor.
- c. Nombre del MR a elaborar.
- d. Descripción del producto.
- e. Uso(s) propuesto(s) y característica (s) a certificar.
- f. Materiales de partida.
- g. Cantidades esperadas, cuando proceda.
- h. Preparación (formulación, llenado, envase y etiquetado) y controles de calidad.
- i. Condiciones de almacenamiento y transportación.
- j. Diseño del estudio para determinar la homogeneidad del lote

(Incluir procesamiento estadístico).

k. Diseño del estudio de estabilidad (Incluir procesamiento estadístico).

l. Diseño del estudio para la caracterización del candidato (Incluir procesamiento estadístico).

m. Estudios interlaboratorios.

n. Demostración de la trazabilidad a los patrones de medición nacionales o internacionales, cuando proceda.

4.5 La composición del MRB debe ser lo más parecida posible a las muestras para cuya valoración debe utilizarse el material.

4.6 El material a granel candidato a MRQ debe ser evaluado mediante pruebas apropiadas antes de ser dispensada en las unidades que conformarán el lote.

4.7 Para la preparación de los MRB y MRQ empleados para ensayos de identificación (espectrofotometría IR o métodos cromatográficos) puede elegirse un material de partida de forma satisfactoria a partir de un lote de la sustancia obtenido en el proceso normal de producción si la pureza es aceptable.

4.8 Pueden ser empleadas otras técnicas de purificación para que el material tenga una pureza aceptable y pueda ser empleado como candidato a MR.

4.9 Una vez producido el lote del candidato a MR el mismo debe ser liberado mediante el cumplimiento de las especificaciones de calidad, aprobadas por el CECMED o descritas en Farmacopeas, del producto en cuestión.

4.10 Los requisitos de pureza dependerán del uso propuesto del MR. Así, para análisis cuantitativos se exigirá un grado de pureza más elevado que para ensayos cualitativos.

4.11 Cuando el material de partida para la elaboración de un MR se obtenga de un proveedor, el material irá acompañado de la siguiente información:

- a. Un certificado de análisis con información completa sobre los métodos de prueba utilizados, los valores encontrados y el número de réplicas utilizadas, así como los espectros o cromatogramas pertinentes cuando proceda.
- b. Información sobre las condiciones de almacenamiento óptimas necesarias para la estabilidad (consideraciones de temperatura y humedad)
- c. Resultados de eventuales estudios de la higroscopicidad o declaración de la higroscopicidad del material, cuando proceda.
- d. Resultados eventuales de estabilidad acelerada cuando proceda.
- e. Identificación de las impurezas detectadas (por preferencia) o información correcta sobre el factor de respuesta relativa determinado en métodos compendiados en relación con el componente principal, o masa porcentual de la impureza, cuando proceda.
- f. Hoja de datos actualizada sobre la inocuidad del material en la que se exponga cualquier riesgo para la salud asociado con él.

4.12 El MR debe ser distribuido en envases adecuados y almacenado bajo óptimas condiciones, para facilitar muestras idénticas a los usuarios, sin que resulten afectadas la integridad y

la estabilidad del material.

4.13 Periódicamente se realizarán controles de calidad de las características originales del MR comparándolos con los valores iniciales, siendo reemplazado tan pronto se verifique un cambio significativo en su(s) propiedad(es).

4.14 Los materiales biológicos de origen humano que se empleen para la preparación de MR deben ser sometidos a pruebas para determinar la presencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, anticuerpos contra los virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

4.15 Todas las unidades del lote de MR serán etiquetadas de forma indeleble para identificarlas durante su almacenamiento.

4.16 La etiqueta que identificará al MR indicará como mínimo:

- a. Nombre del centro fabricante del MR o logotipo que lo identifica
- b. Nombre del MR, especificando si se trata de un MRC y su consecutivo (1er MRC, 2do MRC, según corresponda)
- c. Año de establecimiento del lote de MR
- d. Código o identificación del MR, asignado por el fabricante.
- e. Actividad del MR, en UI, masa, unidades de valoración, o UE (unidades equivalentes) contenidas en el envase. (Si procede)
- f. Condiciones de almacenamiento recomendadas.
- g. Advertencia: “**NO USAR EN HUMANOS**”

4.17 Todos los ensayos que se empleen para la caracterización, estudio de homogeneidad y estabilidad y verificación del MR deberán ser métodos de ensayo normalizados o validados en los laboratorios.

4.18 El lote de producción candidato a MR debe haber pasado satisfactoriamente el control de calidad.

4.19 Los productores de MR deberán establecer y documentar el control de existencia de los MRC.

4.20 La evaluación del candidato propuesto a MR deberá incluir:

- a. Estudio de caracterización del producto.
- b. Estudio de homogeneidad del lote con relación a la característica de interés.
- c. Estudio de Estabilidad.

#### **Caracterización**

4.21 La caracterización del material candidato a MRQ dependerá del uso propuesto y deberá corresponderse a alguna de estas categorías: Identificación, sustancias relacionadas (impurezas, sustancias de descomposición) o cuantificación.

4.22 Los MRQ que serán empleados en ensayo de identificación (espectrofotometría IR o métodos cromatográficos) es indispensable su caracterización en la(s) prueba(s) para la(s) cual(es) será destinado.

4.23 La caracterización de los MRQ que serán empleados en la determinación de impurezas dependerá del grado de pureza, especialmente cuando se emplee en pruebas de límites. Para el empleo del MRQ en una Cromatografía de Capa Fina (CCF) la

pureza puede ser la mínima aceptable para el material pero para ensayos de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) o Cromatografía Gaseosa (CG) es necesario un material altamente puro. Si el material de referencia se está preparando o aislando por primera vez debe caracterizarse mediante pruebas químicas y fisicoquímicas

4.24 Para la caracterización de los MRQ que serán empleados en ensayos de cuantificación (colorimetría, cromatografía en fase líquida o gaseosa o espectrofotometría UV) deben emplearse técnicas establecidas y validadas, que incluyan el método utilizado en la especificación de la farmacopea. En estos casos será necesario realizar estudios interlaboratorios.

4.25 La caracterización de los MRQ que serán empleados en métodos no específicos deberá incluir la determinación de la reactividad relativa o la absorbancia relativa de las impurezas y la determinación del contenido de agua y disolventes residuales presentes en el material.

4.26 La caracterización de los MRQ que serán empleados en métodos selectivos deberá incluir tantos métodos como sea posible.

4.27 El establecimiento del primer MRB necesita su evaluación en ensayos clínicos como parte de su caracterización. Los lotes sucesivos no requerirán esta evaluación sino su evaluación con respecto al lote anterior de probada eficacia en la clínica. Cuando proceda se analizará caso a caso la posibilidad de un estudio puente del Material de Referencia a certificar y el lote empleado en los estudios clínicos.

4.28 La caracterización del MR se realizará con respecto al patrón internacional, regional o nacional precedente, cuando proceda. En caso de que el MR 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, los cuales deberán ser aprobados por el CECMED.

#### **Estudios de homogeneidad**

4.29 El diseño del estudio de homogeneidad del candidato a MRC deberá contener como mínimo la siguiente información:

- a. Identificación del laboratorio donde se realice el estudio.
- b. Ensayos que serán empleados para la evaluación de la homogeneidad del lote.
- c. Número de determinaciones.
- d. Cantidad de muestra a emplear. Aleatorización.
- e. Procesamiento estadístico.

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

4.31 La homogeneidad del material candidato que esté propuesto como MRC para ser utilizado en más de un ensayo, será evaluada por todos los ensayos que se consideren relevantes para tal propósito.

4.32 Pueden ser empleados ensayos complementarios relevantes para la evaluación de la homogeneidad del lote candidato a MRC.

4.33 El diseño de los estudios de homogeneidad 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.

4.34 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.

#### **Estudios de estabilidad**

4.35 El diseño del estudio de estabilidad del candidato a MRC deberá contener como mínimo la siguiente información:

- a. Tipo de estudio.
- b. Duración del estudio incluyendo los cortes para realizar los ensayos.
- c. Criterios de calidad a evaluar en cada corte.
- d. Cantidad de muestras que se empleará en el estudio.
- e. Procesamiento estadístico para la evaluación de los resultados en los diferentes tiempos.
- f. Material de envase propuesto.
- g. Condiciones de almacenamiento.

4.36 Los estudios de estabilidad para MR liofilizados deben incluir el tiempo de los mismos una vez reconstituidos.

4.37 Los estudios de estabilidad de los MR dependerán 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.

4.38 No deberá ser asignada una fecha de vencimiento para los MR, salvo en casos muy particulares. En su lugar, deben implementarse verificaciones periódicas para comprobar su calidad en el tiempo.

4.39 Debe ser evaluado el desempeño del candidato a MRC en el ensayo para cuyo uso está propuesto después de concluidos los estudios de caracterización, homogeneidad y estabilidad. Esto debe realizarse en paralelo con el MR anterior.

4.40 La cantidad de ensayos para la evaluación del desempeño del candidato no debe ser menor de 10.

#### **Monitoreo del material de referencia**

4.41 Los productores de MR chequearán los MRC, 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 MRC.

4.42 Los productores deberán contar con un Plan de verificación, el cual se elaborará con una frecuencia anual.

4.43 El desempeño rutinario del MRC será evaluado a través de gráficos de control, por monitoreo de la magnitud relevante. Para su construcción se acumularán 25 valores de ensayo como mínimo.

4.44 Los fabricantes deben enviar anualmente al CECMED el seguimiento del comportamiento de los estándares certificados mediante el empleo de gráficos de control y análisis estadísticos.

4.45 El MRC debe ser sustituido en cuanto se observe un cambio de importancia en alguna de sus propiedades que pongan en peligro la integridad del lote. Para los MRQ los cambios en el perfil de impurezas o la pureza suelen significar que es preciso reemplazar el lote.

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

#### **Estudios interlaboratorios**

4.47 Los estudios interlaboratorios serán diseñados para la asignación de un valor al MR de la magnitud para lo cual ha sido propuesto y sus límites a los MR. Se especificará si el método a usar para los estudios interlaboratorios debe ser único o pueden emplearse varios métodos.

4.48 Los estudios interlaboratorios deben cumplir con los siguientes requisitos:

a. Los estudios interlaboratorios serán realizados por un número suficiente de participantes. Si la cantidad de participantes no es alta se podrán utilizar técnicas estadísticas robustas para el análisis de los resultados.

b. Los laboratorios participantes deben demostrar que cuentan con un sistema de calidad apropiado para desarrollar los métodos analíticos.

c. Los MR propuestos deben ser proporcionados a los laboratorios participantes en cantidades suficientes para hacer tantas réplicas como indique el protocolo.

d. Los laboratorios participantes deben informar al coordinador y registrar cualquier anomalía observada con el material.

4.49 Las muestras del candidato a MR serán enviadas a los participantes con el protocolo del estudio en el cual debe tener la siguiente información:

- a. Nombre del coordinador.
- b. Nombre de los laboratorios participantes.
- c. Técnicas de ensayo (detallado), criterios de validez y aceptación.
- d. Número de determinaciones y cantidad de réplicas por ensayo.
- e. Condiciones de almacenamiento y transportación.
- f. Reporte de los ensayos realizados.
- g. Información sobre los patrones a emplear.
- h. Procesamiento estadístico.

4.50 El coordinador suministrará a los participantes del estudio el patrón o la Sustancia de Referencia según el caso, necesario para llevar a cabo los ensayos del estudio interlaboratorio.

4.51 Los resultados presentados por los laboratorios participantes serán evaluados por el coordinador en concordancia con el criterio expuesto en el protocolo.

4.52 El valor de referencia es asignado usando los resultados de

los laboratorios participantes en el estudio interlaboratorio, tomando los promedios o cualquier otra medida de tendencia central en dependencia del número de participantes y la variabilidad de los resultados para establecer el valor de la característica de interés y sus límites.

4.53 Para el análisis de los resultados deberán emplearse procedimientos estadísticos establecidos en farmacopeas o la ISO guía 35:98.

## 5. DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR AL CECMED PARA LA CERTIFICACIÓN

5.1 El expediente del lote del MR a certificar se entregará en el Departamento de Recepción y preevaluación de trámites el mismo deberá contener la siguiente información:

- a) Hoja inicial: Se declarará nombre y dirección del centro productor y colabora colaborador(es), nombre del MR, uso(s) propuesto(s) y propiedad(es) de interés.
- b) Breve descripción del proceso al que se sometió el material, en el que se incluirán los siguientes datos:
  - Nombre, breve descripción del MR, composición, presentación y cantidad de unidades del lote.
  - Justificación por la cual se certificará el MR, explicando los distintos usos que tendrá el mismo y presentando los nombres de las empresas productoras que lo emplearán.
  - Descripción de las etapas de preparación del MR. Incluyendo:
    - c) Nombre del material de partida.
    - d) Origen, suministrador y descripción del material de partida con las respectivas especificaciones de calidad, técnicas e informes de análisis.
    - e) Métodos de preparación, transformación y/o purificación utilizados. Técnicas de fabricación y Hojas de proceso.
    - f) Estudios de homogeneidad, caracterización y estabilidad. Incluyendo:
      - Diseño o protocolo de los estudios.
      - Procedimientos analíticos empleados.
      - Resultados obtenidos en todos los estudios, procesamientos estadísticos (estudios interlaboratorios y otros).
      - Nombre, lote y procedencia del Material de Referencia Internacional que se utilizó para la trazabilidad y copia del certificado.
      - Estudio de valores secundarios de otra(s) propiedad(es) del MR Químico, dados como información adicional (si procede).
- g) Cantidad total de frascos.
- h) Transportación, condiciones de almacenamiento y custodia de MR.
- i) Instrucciones generales para el uso correcto.
- j) Fecha de liberación dada por el productor.
- k) Firmas y nombres de los funcionarios de liberación.

- l) Bibliografía utilizada.
- m) 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.

Muestra de la etiqueta que identifica al MR a certificar.

5.2 El informe emitido una vez culminado todo los estudios satisfactoriamente debe contener la siguiente información:

- Título del documento
- Nombre y dirección de la organización productora o logotipo
- Nombre del material
- Número de lote y control
- 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.

## 6. CERTIFICACIÓN.

6.1 La certificación se llevará a cabo mediante la revisión de toda la documentación descrita en el acápite 6 y la evaluación analítica de la(s) característica(s) a certificar, siempre que sea posible. El CECMED se reservará el derecho de realizar inspecciones a los centros productores como parte del proceso de certificación del MR en cuestión.

6.2 El CECMED se reservará el derecho de solicitar información adicional y/o la realización de determinados ensayos, que confirmen los resultados del productor y confieran al MR una alta confiabilidad para proceder a su certificación.

6.3 Se entregará al CECMED una cantidad del Material de Referencia candidato a ser certificado que permita el control analítico completo del MR propuesto.

6.4 Si el lote del Material de Referencia propuesto ha sido certificado anteriormente para una característica determinada, se debe enviar la información correspondiente a la característica a certificar para ser evaluado analítica y documentalente.

6.5 Los Materiales de Referencia Certificados serán reemplazados por un nuevo lote antes de que se agote las cantidades existentes de este.

6.6 La sustitución de un MR se solicitará y presentará al CECMED con toda la documentación necesaria para la revisión de la misma y confirmación o no de la categoría de MRC.

6.7 Para la certificación de nuevos lotes de un MRC por el CECMED, será necesario presentar la documentación descrita en el acápite 6 siempre y cuando las instalaciones y el proceso de elaboración no cambien con relación al lote certificado anteriormente.

6.8 La aprobación de un MR como MRC quedará establecida por el otorgamiento de un Certificado, anexo 1

## 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
- "Terms and definitions used in connection with reference materials". Second Edition. ISO GUIA 30:98.
- "Contents of certificates of Reference Materials". First Edition. ISO GUIA 31. 98.
- "Calibration in analytical chemistry and use of certified materials" ISO GUIA 32. 00
- "Uses of certified reference materials". First Edition. ISO GUIA 33. 00.
- "Quality system guidelines for the production of reference materials". First Edition. ISO GUIA 34. 98
- "Certification of reference materials. General and Statistical Principles". Second Edition. ISO GUIA 35. 98
- Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para preparaciones farmacéuticas. OMS. Serie de Informes Técnicos. 885.
- Regulación 37 – 2004, "Buenas Prácticas para Laboratorio de Control de Medicamentos" (CECMED)
- QAS /05.137 OMS Guías generales para el establecimiento, mantenimiento y distribución de Sustancias Químicas de Referencia. Revisión

Anexo 1: Modelo del certificado



República de Cuba

**Ministerio de Salud Pública**

**CECMED**

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LOS MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS**

**CERTIFICACIÓN DE MATERIALES DE REFERENCIA**

Con fundamento legal en la Resolución Ministerial No. 120 del 12 de del 2006, sobre la Certificación de Materiales de Referencia y la Regulación 22-2007, realizada la evaluación correspondiente y satisfechos los requisitos establecidos para este proceso, se otorga el presente:

**CERTIFICADO MATERIAL DE REFERENCIA**

PRODUCTO:

CODIFICACIÓN:

PRESENTACIÓN:

USO PROPUESTO:

VALOR DE LA(S) CARACTERÍSTICA(S) CERTIFICADA(S):

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

CENTRO DE PRODUCCIÓN:

DOMICILIO LEGAL:

RESOLUCIÓN No.:

Fecha de expedición:

**Dr. Rafael B Pérez Cristiá**  
**Director**

Registro de Asiento y Salida de Otros Certificados

Tomó \_\_\_\_\_ Folio \_\_\_\_\_ No. \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_ Firma \_\_\_\_\_

**Comité Editorial**

**Presidente**

Dr.C. Rafael B. Pérez Cristiá

**Editor Ejecutivo**

M.C. Lic. Lisette Pérez Ojeda

**Miembros**

M.C. Yaquelin Rodríguez Valdés  
Dra.C. Celeste A. Sánchez González  
Dra C. Diadelys Rémirez Figueredo  
Dra. Santa Deybis Orta Hernández  
Dra. Loida Oruña Sánchez

**Consejo de Redacción**

**Presidente:**

M.C. Ing. Aymé Suárez Torra

**Miembros:**

Lic. Herminia Díaz Terry  
Lic. Eloína Amada Pérez Estrada  
M.C. Ing. Carmen Portuondo Sánchez

**Tel:** (537) 2718645, 2718767

**Fax:** (537) 2714023

**E-mail:** [cecmmed@cecmmed.sld.cu](mailto:cecmmed@cecmmed.sld.cu)