

# ÁMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULADOR  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE  
MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS

EDICIÓN ORDINARIA

LA HABANA 20/05/2021

AÑO XXII

NÚMERO: 00-394

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.cu

ISSN 1684-1832

**INFORMACIÓN A LOS LECTORES:** En esta edición de nuestro Boletín se publica lo siguiente:

Contenido	Pág.
<b>RESOLUCIÓN No. 81/2021:</b> Aprueba y pone en vigor la Regulación M 19-21 que actualiza y amplía los <i>Requisitos y Procedimientos para la Liberación de Lotes de Productos Biológicos</i> .....	1
<b>REGULACIÓN M 19-21 REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS</b> .....	2
1. Generalidades.....	2
2. Objetivos y alcance.....	2
3. Términos y definiciones.....	3
4. Responsabilidades de las partes que intervienen en el proceso.....	4
4.1. Solicitante.....	4
4.2. CECMED.....	4
4.3. Distribuidor mayorista.....	5
5. Procedimiento.....	5
5.1. Información a presentar.....	5
5.1.1 Protocolo.....	5
5.1.2 Reporte de entrada.....	5
5.1.3 Desviaciones y reprocesos.....	5
5.1.4 Diagrama de lote.....	5
5.1.5 Diluentes.....	5
5.1.6 Certificados de la Agencia Reguladora de Medicamentos de origen.....	5
5.1.7 Otras informaciones.....	6
5.1.8 Excepcionalidad en la entrega del Protocolo.....	6
5.2. Entrega de muestras para ensayos por el Laboratorio Nacional de Control.....	6
5.3. Requisitos para la presentación de la solicitud de liberación de lote.....	6
5.4. Verificación de la cadena de frío.....	6
5.5. Plazos de evaluación.....	6
5.6. Certificados.....	7
5.7. Rechazos.....	7
5.8. Cancelación de trámite.....	7
6. Exención de lotes de productos del proceso de liberación.....	7
7. Control de cambios.....	8
8. Bibliografía.....	8
Anexo. Información para confección del Protocolo Resumido de Producción de Lotes.....	9

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

OLGA LIDIA JACOBO CASANUEVA  
DIRECTORA

**RESOLUCIÓN No. 81/2021**

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 153 de fecha 27 de junio del año 2011, emitida por el Ministerio de Salud Pública, se creó el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, en lo adelante CECMED.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 165 de fecha 14 de abril del año 2014, emitida por el Ministerio de Salud Pública, se aprobaron y pusieron en vigor la misión y las funciones que rigen el funcionamiento del CECMED, disponiendo en su RESUELVO SEGUNDO apartado 1, Establecer las disposiciones legales, técnicas y administrativas para el ejercicio de las funciones de regulación, fiscalización y vigilancia de productos y servicios para la salud humana así como su implementación, revisión y actualización sistemática en correspondencia con la política nacional y la práctica internacional.

**POR CUANTO:** Por Resolución No. 87 de fecha 6 de septiembre del año 2006, dispuesta por el Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos, se aprobó y puso en vigor la Regulación No. 19-06 *Requisitos y Procedimientos para la Liberación de Lotes de Productos Biológicos*, con el objetivo de actualizar los requisitos y procedimientos establecidos por el CECMED para examinar cada lote de forma individual antes de dar la aprobación para su comercialización, lo que representa el control independiente de la Autoridad Reguladora Nacional para verificar que son seguros y eficaces.

**POR CUANTO:** Teniendo en cuenta la experiencia acumulada por parte del CECMED en la liberación de lotes de productos biológicos y vacunas, así como las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre esta materia, se hace necesario actualizar y ampliar los requisitos y procedimientos para la liberación de lotes de vacunas, hemoderivados y otros productos biológicos por el CECMED, así como describir los procedimientos establecidos para formular solicitudes e

intercambiar información entre el CECMED y los solicitantes de la mencionada liberación.

**POR TANTO:** En el ejercicio de todas las funciones y atribuciones inherentes que me están conferidas como Directora del CECMED, por Resolución No. 2 de fecha 6 de enero del año 2021, emitida por el MINSAP,

### RESUELVO

**PRIMERO:** Aprobar y poner en vigor la actualización y ampliación de la Regulación M 19-21 *Requisitos y Procedimientos para la Liberación de Lotes de Productos Biológicos*, que se adjunta a la presente Resolución y forma parte integrante de la misma.

**SEGUNDO:** Derogar la Resolución No. 87 de fecha 6 de septiembre del año 2006, dispuesta por el Director del Centro para el Control Estatal de Calidad de los Medicamentos.

**TERCERO:** Lo establecido en la presente Resolución entrará en vigor a partir de la fecha de su firma.

**NOTIFÍQUESE**, mediante correo electrónico, al Departamento de Medicamentos y Biológicos del CECMED.

**COMUNÍQUESE** a todos los Titulares de Registros, fabricantes, importadores, exportadores, distribuidores tanto nacionales como extranjeros que produzcan vacunas y productos biológicos, a las estructuras correspondientes del CECMED y a cuantas personas naturales y/o jurídicas proceda.

**PUBLÍQUESE** en el Ámbito Regulador, órgano oficial del CECMED, para su general conocimiento.

**ARCHÍVESE** el original de la presente disposición en el registro de resoluciones del Grupo de Asesoría Jurídica del Centro.

DADA en La Habana, a los 4 días del mes de mayo del año 2021. “Año 63 de la Revolución”.

**M. Sc. Olga Lidia Jacobo Casanueva**  
Directora

Anexo Único

## REGULACIÓN M 19-21 REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

### 1. Generalidades

Los productos biológicos se definen como aquellos medicamentos utilizados con fines de prevención, tratamiento o diagnóstico *in vivo* de ciertas enfermedades y obtenidos a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Incluyen a virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos monoclonales y otros. Poseen fuentes y métodos de fabricación muy variados, como son el cultivo de células de microorganismos, la extracción a partir de tejidos biológicos, las técnicas del ADN recombinante, la transgénesis, las técnicas de obtención y cultivo de hibridomas, la propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.

Las vacunas constituyen productos biológicos inmunogénicos,

que se administran con el propósito de estimular al sistema inmune, para la prevención o terapia de una determinada enfermedad. Las vacunas pueden ser preparaciones de virus atenuados, bacterias o parásitos, organismos completos inactivados, de fracciones crudas o inmunógenos purificados, incluyendo aquellos que derivan del ADN recombinante en células hospederas, conjugados formados por enlaces covalentes de componentes, antígenos sintéticos, polinucleótidos (por ejemplo, vacunas de plásmidos de ADN), células vivientes de vectores que expresen inmunógenos heterólogos específicos o células activadas con inmunógenos. Existen también combinaciones de los inmunógenos referidos anteriormente. Dentro de toda la gama de vacunas, las profilácticas se destinan a la prevención de enfermedades infecciosas, que pueden constituir un riesgo para la salud de una población y se administran a personas sanas, principalmente niños.

Los hemoderivados son productos farmacéuticos producidos a escala industrial con mezclas de plasma humano u otros componentes sanguíneos, mediante métodos de procesamiento que incluyen el fraccionamiento o la extracción, así como la purificación de diferentes fracciones a partir del material de partida utilizado. Tienen como característica distintiva que son productos que no siempre poseen elevados niveles de pureza, además de la variabilidad y el riesgo implícito asociado a su empleo, debido a su fuente de obtención.

El proceso de liberación lote a lote que realiza el Centro para el Control para el control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) para las vacunas, los hemoderivados y otros productos biológicos, es una de las funciones definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para una Autoridad Reguladora Nacional (ARN) y constituye una parte del marco normativo para el control y vigilancia de estos medicamentos.

Debido a la variabilidad inherente de los sistemas biológicos, cada lote de estos productos puede considerarse único, por lo que son objeto de un examen independiente, que se traduce en la verificación de las etapas críticas de producción y control lote a lote por las ARN a partir de requisitos establecidos.

### 2. Objetivos y alcance

La liberación de lotes por el CECMED es de carácter obligatorio para todas las vacunas profilácticas y hemoderivados, ya sean de producción nacional o de importación. También puede aplicarse a otros productos biológicos en los casos en que:

- Se solicite por el titular del Registro Sanitario o el Importador.
- Existan circunstancias en las cuales el CECMED considere necesario el monitoreo temporal de la producción de un producto biológico; por ejemplo, cuando se autoriza la comercialización de un nuevo medicamento de este tipo, mediante el otorgamiento del Registro Sanitario, por la introducción de cambios significativos en los procedimientos de producción y control, cuando se aprueben cambios en las especificaciones de calidad, por resultados obtenidos en inspecciones, entre otros. La temporalidad es definida por el CECMED, mediante un análisis caso a caso.

Todo lote sujeto a evaluación y liberación por la ARN será comercializado con la aprobación previa del CECMED, que se

realiza mediante la emisión del correspondiente Certificado de liberación de lote. La función de liberación de lotes se fundamenta en la evaluación de un Protocolo resumido de producción y control de lote (PRPC) como requerimiento mínimo. Aunque los PRPC son específicos para cada producto, la tabla del Anexo presenta información básica y general de un protocolo tipo.

Los productos biológicos de importación, recibidos a través de donaciones, están exentos de someterse al proceso de liberación de lotes del CECMED, excepto el caso de las vacunas profilácticas y hemoderivados.

La evaluación del lote podrá estar complementada o no con la realización de ensayos por el Laboratorio Nacional de Control (LNC). La realización de tales ensayos, así como la naturaleza y frecuencia de los mismos, se definirá por producto y se notificará al Titular del Registro Sanitario.

Los lotes importados de productos que hayan sido precalificados por la OMS o liberados por ARN con sistemas regulatorios rigurosos, serán liberados sobre la base de la evaluación del PRPC y no serán necesariamente liberados por ensayos de laboratorio. En el proceso de liberación de lotes de los productos que se importan al país, el CECMED analizará la información referida a la cadena de frío del envío, desde su origen hasta la llegada al país. La información sobre el mantenimiento de la cadena de frío, las condiciones de transporte y el almacenamiento formará parte de la evaluación que se realice de cada lote para su liberación.

Aun cuando la liberación de un lote de producto biológico corresponde al producto terminado, identificado mediante su rotulado y el acabado necesario para su comercialización, el CECMED, a solicitud del titular del Registro Sanitario del producto, podrá realizar la liberación de lotes de productos biológicos a granel (formulados) o de ingredientes farmacéuticos activos (por ejemplo, antígenos vacunales). En estos casos se aplicarán los acápites que correspondan de esta regulación.

Estarán facultados para solicitar la liberación de lotes, el Titular del Registro Sanitario o la entidad importadora que ha mediado en el proceso de adquisición del lote, en lo adelante solicitante, siempre que cuente con la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéutica (LSOF) emitida por el CECMED para realizar esta actividad. En cualquier caso, el solicitante debe cumplir con lo establecido en este documento o en otros que lo complementen, por ejemplo, buenas prácticas para la adquisición de medicamentos.

El presente documento regulador tiene como objetivo establecer una actualización y ampliación de los requisitos y procedimientos para la liberación de lotes de vacunas, hemoderivados y otros productos biológicos por el CECMED. Asimismo, describe el sistema para formular las solicitudes e intercambiar información entre el CECMED y los solicitantes, así como derogar la anterior Regulación No. 19-2006 con el mismo nombre de la presente y aprobada el 6 de septiembre del 2006.

Cualquier modificación o desviación a lo establecido en el presente documento, será consultado previamente con el CECMED, el cual realizará un análisis, caso a caso, para la toma de decisión.

### 3. Términos y definiciones

A los efectos de esta regulación se considera:

- 3.1. **Autoridad Reguladora Nacional (ARN):** Es la autoridad que toma la responsabilidad de la supervisión reguladora de un producto farmacéutico. Por lo general, el proceso de liberación de lotes lo ejecuta la ARN del fabricante, a menos que existan acuerdos específicos dentro de territorios definidos; por ejemplo, la Unión Europea. También se reconoce como Autoridad Reguladora Regional.
- 3.2. **Cadena de frío:** Sistema utilizado para mantener y distribuir productos en las condiciones de almacenamiento establecidas por su Fabricante y aprobadas en la autorización de comercialización o Registro Sanitario, y que aseguran su calidad y estabilidad. Sistema de almacenamiento y transportación diseñado para el mantenimiento del producto en las condiciones requeridas hasta su llegada al consumidor.
- 3.3. **Desviación:** Alteración no prevista, resultado de variaciones accidentales, negligentes o aleatorias, que afecta o puede afectar potencialmente la calidad de un producto o proceso.
- 3.4. **Distribuidor mayorista:** Persona jurídica nacional a la que en virtud de la legislación vigente se le ha otorgado autorización para almacenar, comercializar y distribuir los medicamentos de uso humano, dirigidos a unidades del Sistema Nacional de Salud, a distribuidores minoristas, así como a otras unidades e instituciones no pertenecientes a dicho sistema y que deberá contar, además, con la correspondiente LSOF otorgada por el CECMED.
- 3.5. **Fabricante:** Entidad que lleva a cabo las operaciones de producción, envasado, etiquetado o re-etiquetado de productos farmacéuticos.
- 3.6. **Importador:** Persona jurídica a la que, en virtud de la legislación vigente, se le ha otorgado autorización mediante la licencia emitida por el Ministerio de Comercio Exterior, para importar medicamentos, materias primas farmacéuticas y precursores y que deberá contar, además, con la correspondiente LSOF otorgada por el CECMED.
- 3.7. **Ingrediente farmacéutico activo (IFA):** Cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinada a ser usada en la fabricación de un producto farmacéutico y que, cuando se use, constituye el ingrediente activo del mismo. Tales sustancias están destinadas a ejercer una actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o a afectar la estructura y función del organismo.
- 3.8. **Laboratorio Nacional de Control (LNC):** Laboratorios que pertenecen a países productores de biológicos, donde la ARN tiene la experiencia adecuada para evaluar las instalaciones del Fabricante, materiales de partida, procesos de producción, procedimientos de control/ensayo y especificaciones de los productos, para determinar si los mismos cumplen con los requerimientos nacionales e internacionales. El LNC puede o no estar bajo la administración de la ARN y las actividades de control de las cuales es responsable serán totalmente independientes de las del fabricante.
- 3.9. **Liberación de lotes:** Es una de las funciones básicas definidas por la OMS con las que debe contar una ARN. Es

el proceso de examinar cada lote de forma individual antes de dar la aprobación para su comercialización o lo que es lo mismo, el control independiente de cada lote, para verificar que es seguro y posee la calidad requerida.

- 3.10. **Lote:** Cantidad definida de un producto, elaborado en un solo proceso o en una serie de procesos de manera tal que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por la homogeneidad que se busca en el producto. A veces es preciso dividir un lote en una serie de sub-lotes que más tarde se unen de nuevo para formar un lote final homogéneo.
- 3.11. **Monitor de cadena de frío:** Dispositivo diseñado para monitorear las variaciones de temperatura a que se expone el producto durante su transportación, almacenamiento y distribución.
- 3.12. **No conformidad:** Incumplimiento de un requisito.
- 3.13. **Producto a granel:** Producto que ha completado todas las etapas de producción, excluyendo el envase final.
- 3.14. **Productos de importación:** Producto elaborado fuera del territorio nacional y liberado por otra ARN.
- 3.15. **Protocolo resumido de producción y control de lote (Protocolo o PRPC):** Documento elaborado por el fabricante que resume la información de las etapas de producción y control de los puntos críticos, tanto del IFA como del producto final. Dicho Protocolo contará con dos partes fundamentales: información sobre la producción y controles de calidad del lote hasta la etapa de llenado e información sobre la etapa de etiquetado.
- 3.16. **Punto crítico:** Punto del proceso de producción en el que se determinan variables especificadas, ya que el incumplimiento de sus límites puede tener incidencia en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.
- 3.17. **Reproceso:** Reelaboración de todo o parte de un lote de producto con calidad inaceptable en una etapa definida de la producción, de tal forma que su calidad se eleve hasta ser aceptable por medio de una o más operaciones adicionales.
- 3.18. **Solicitante:** Persona natural o jurídica autorizada para solicitar formalmente al CECMED la liberación de lotes, siguiendo lo establecido en las disposiciones vigentes.
- 3.19. **Titular del Registro Sanitario:** Persona jurídica nacional o persona natural o jurídica extranjera autorizada por las autoridades competentes, a fabricar o comercializar medicamentos a quien se otorga el Registro Sanitario o el Registro Sanitario Temporal.
- 3.20. **Vacuna precalificada:** Vacuna que ha sido evaluada y aceptada por el programa de precalificación de la OMS para su adquisición, en principio, por agencias de Naciones Unidas. El propósito de este programa es verificar que las vacunas objeto de este procedimiento sean desarrolladas, producidas y controladas en correspondencia con los principios y especificaciones recomendadas por la OMS, en relación con las Buenas Prácticas de Fabricación, las Buenas Prácticas Clínicas y cumplan con los

requerimientos de las agencias de Naciones Unidas para garantizar el acceso universal a las mismas.

4. **Responsabilidades de las partes que intervienen en el proceso**
  - 4.1. **Solicitante**
    - 4.1.1 Presentará solicitud de liberación de lotes de productos que cuenten con el Registro Sanitario en Cuba u otra autorización emitida por el CECMED.
    - 4.1.2 Verificará que el (los) fabricante(s) nacional(es) debe(n) contar con la LSOF correspondiente emitida por el CECMED.
    - 4.1.3 Será responsable de que el lote de producto esté liberado por su fabricante antes de ser presentado al CECMED, mostrando las evidencias establecidas en la presente Regulación.
    - 4.1.4 Realizará la solicitud de liberación de lote ante el CECMED según lo establecido para este servicio. Para ello presentará el Protocolo vigente aprobado y, en caso que proceda, las muestras pertinentes. Adicionalmente, presentará información relevante en relación con el proceso de fabricación y control del lote, por ejemplo, reprocesos, desviaciones/no conformidades, repetición de ensayos, siendo responsable de la veracidad de la misma.
    - 4.1.5 Para productos liofilizados deberá incluirse la información sobre el diluyente a emplear, incluyendo su certificado de análisis y muestras para ensayos, en caso que se necesiten, que se suministrarán con el diluyente específico.

Cuando el diluyente forma parte de la presentación de la vacuna liofilizada se registra y el Certificado de Análisis debe presentarse en correspondencia con las especificaciones aprobadas en el registro.
    - 4.1.6 Para productos de importación, el solicitante deberá comunicar al CECMED información general sobre cada envío de un producto biológico, con el objetivo de verificar el cumplimiento de la cadena de frío y el muestreo correspondiente del lote, en caso que proceda. La información incluirá, como mínimo: nombre del producto, número de lote, fabricantes, número de envases recibidos, condiciones del arribo, fecha de arribo, estado de los monitores de la cadena de frío.
    - 4.1.7 En caso de cambios mayores en el proceso de manufactura se solicitará la liberación de los lotes una vez que los cambios hayan sido aprobados por el CECMED.
    - 4.1.8 Deberá entregar el certificado de liberación correspondiente al distribuidor mayorista, como requisito indispensable para que se proceda a la distribución del lote en el territorio nacional.
  - 4.2. **CECMED**
    - 4.2.1 Contará con personal capacitado y autorizado para llevar a cabo la liberación de lotes de productos biológicos.
    - 4.2.2 Informará al titular del Registro o al importador que el producto estará sujeto al proceso de liberación de lotes por la ARN.

4.2.3 Definirá la frecuencia de muestreo y notificará al Fabricante cada vez que cambie la misma.

4.2.4 Evaluará y aprobará la propuesta de Protocolo elaborado por el fabricante para cada producto objeto de liberación, presentado como parte de la solicitud para el Registro Sanitario del mismo. Para lotes de producto que el país necesite importar y que no cuenten con Registro Sanitario, el CECMED aceptará la presentación del Protocolo que ha sido aprobado por la ARN del país de origen para la solicitud de liberación.

4.2.5 Establecerá los documentos necesarios, según establece el sistema de gestión de la calidad del CECMED, así como los criterios para la evaluación de la información presentada sobre cada lote de producto.

4.2.6 Tomará las acciones y decisiones que considere necesarias para garantizar la calidad y seguridad de cada lote de producto antes de su salida al mercado, las cuales estarán debidamente justificadas.

#### 4.3. Distribuidor mayorista

4.3.1 Contará con la LSOF correspondiente.

4.3.2 Distribuirá el lote de producto una vez recibida la certificación correspondiente por parte del solicitante o fabricante.

4.3.3 Cooperará en la actividad de inspección y muestreo que podrá(n) ejecutar el(los) especialista(s) del CECMED, en caso que proceda.

### 5. Procedimiento

El proceso de liberación de lotes puede ser realizado a través de:

- a) la liberación sobre la base documental teniendo en cuenta la revisión del Protocolo resumido y otras informaciones de interés;
- b) la liberación sobre la base de ensayos al producto terminado y la revisión documental del Protocolo resumido de lote.

#### 5.1. Información a presentar

5.1.1 Protocolo.

5.1.1.1 Para lotes de fabricación nacional la información se presentará en dos partes:

- información sobre el proceso de producción y control del lote hasta la etapa de llenado (se presenta una única vez);
- información sobre cada proceso de etiquetado del lote, cuando se trate de solicitud de liberación para distribución y uso en el territorio nacional.

5.1.1.2 Para lotes de productos importados el Protocolo debe incluir información sobre el proceso de fabricación y control hasta el etiquetado. En caso de que el Protocolo no incluya información sobre el etiquetado, el solicitante deberá proveer esta información para su verificación.

5.1.2 Reporte de entrada.

5.1.2.1 En caso de que un lote de producto de importación arribe al país en diferentes envíos, el Protocolo recibido en el país con anterioridad no será evaluado nuevamente; sin

embargo, la verificación de la cadena de frío se realizará en todas las ocasiones que se presente el envío, por lo que la solicitud deberá presentarse conjuntamente con el reporte de entrada de la vacuna al país. Dicho reporte debe contener, al menos, la información siguiente: Nombre del producto, número de lote, cantidades recibidas, estado de los monitores de temperatura, condiciones de almacenamiento.

5.1.3 Desviaciones y reprocesos.

5.1.3.1 Información y análisis de desviaciones, reprocesos, cambios menores que involucren un cambio en la información reportada en el Protocolo e informes sobre la investigación de no conformidades.

a) Solo se aceptarán los reprocesos aprobados en el expediente de Registro Sanitario.

b) En cuanto a las desviaciones se declarará, al menos, la información siguiente:

- identificación del problema con el parámetro que exhibe variación, cuándo y cómo se detectó;
- causas de la desviación, confirmando si este es un problema real y que no es debido a un reporte atípico o error analítico;
- potencial de extensión a otros lotes del mismo producto o a otros productos;
- conclusiones y acciones correctivas;
- nombre, apellidos y firma del personal que realiza el análisis.

c) En los informes de investigación de no conformidades se incluirá como mínimo la información siguiente:

- identificación del problema
- resultados y análisis de los resultados
- conclusiones y acciones correctivas
- nombre, apellidos y firma del personal que realiza el análisis.

5.1.4 Diagrama de lote.

5.1.4.1 Copias del diagrama de conformación del lote y certificado de análisis de producto final. Para productos nacionales los certificados de análisis del IFA también serán incluidos, tanto para IFA de unión como para los IFA individuales que lo conforman, según proceda.

5.1.5 Diluentes.

5.1.5.1 Para productos liofilizados a emplear en el territorio nacional, debe presentarse información sobre el diluyente que acompaña el mismo: número de lote, descripción, fabricante, cantidad de envases y copia del certificado de análisis correspondiente.

5.1.6 Certificados de la Agencia Reguladora de Medicamentos de origen.

5.1.6.1 Para productos de importación, adicionalmente, se presentarán las evidencias de la evaluación del lote de

producto por la ARN del país de origen, dígase Certificado de Liberación del lote emitido por dicha autoridad.

#### 5.1.7 Otras informaciones.

5.1.7.1 En caso de que la documentación presentada para el trámite esté incompleta o existan dudas sobre la calidad del lote, el CECMED estará facultado para investigar, solicitar completamiento de documentación o tomar las acciones que correspondan según el caso.

5.1.7.2 El solicitante podrá incluir la información adicional que considere necesaria.

#### 5.1.8 Excepcionalidad en la entrega del Protocolo.

5.1.8.1 Excepcionalmente el CECMED podrá realizar la liberación de lote para algunos productos de importación basado, como mínimo, en la revisión del certificado de liberación de lotes emitido por la ARN del país de origen y el certificado de análisis del fabricante del producto.

### 5.2. Entrega de muestras para ensayos por el Laboratorio Nacional de Control

5.2.1 Se realizarán ensayos rutinarios o periódicos de lotes con el objetivo de evaluar consistencia y monitorear el grado de cumplimiento de los índices de calidad establecidos.

5.2.2 En los casos que corresponda, el solicitante requerirá la realización de ensayos al LNC, para lo cual entregará muestras representativas del lote en cantidad suficiente y respetando las condiciones de temperatura recomendadas para el producto, según lo establecido por el propio laboratorio.

5.2.3 La solicitud de ensayos y entrega de las muestras podrá realizarse antes y de forma independiente a la solicitud de liberación del lote correspondiente.

5.2.4 Se podrán realizar ensayos a lotes de productos, con una frecuencia mayor que la establecida, en situaciones especiales, por ejemplo:

- cambio significativo en el proceso de fabricación o del sitio de producción;
- inconsistencia notable en el proceso de fabricación;
- cambio en los procedimientos de ensayo del fabricante;
- variabilidad inesperada en los resultados de control de calidad del fabricante;
- resultados no favorables en inspecciones realizadas;
- reporte de reacciones adversas;
- otras situaciones especiales no identificadas anteriormente.

5.2.5 Se podrán solicitar ensayos a productos importados siempre y cuando el LNC cuente con ensayos específicos implementados o relevantes para alguna de las condiciones siguientes:

- se presente(n) alguna(s) de las situaciones especiales según el acápite 5.2.4;
- el CECMED decida el monitoreo puntual de especificaciones de calidad.

### 5.3. Requisitos para la presentación de la solicitud de liberación de lote

5.3.1 El solicitante presentará toda la información de manera electrónica haciendo uso del sistema automatizado del CECMED llamado SICECMED, disponible en <http://servicio.cecmecmed.cu>.

5.3.2 Los tipos de servicios que se pueden solicitar son los siguientes:

- Liberación de lotes de ingredientes farmacéutico activo o granel de productos biológicos: Servicio para la liberación del ingrediente farmacéutico activo o de formulados de productos a granel que están destinados a la exportación.
- Liberación de lotes de biológicos de importación: Servicio para la liberación de lotes importados de producto terminado.
- Liberación de lotes de productos biológicos nacionales: Servicio para la liberación de lotes de producto terminado de biológicos, excepto las vacunas combinadas.
- Liberación de lotes de vacunas multivalentes nacionales: Este servicio aplica a vacunas combinadas de fabricación nacional.
- Liberación de lotes envasados: Servicio para la liberación de lotes de productos biológicos en su envase definitivo para distribución nacional, cuyo proceso de producción y control, hasta la etapa de llenado, se ha evaluado y liberado previamente por el CECMED.

5.3.3 Requisitos de la documentación electrónica:

- La información se colocará en el SICECMED en formato PDF (*portable document format*). Los PDF no requerirán de ningún software adicional que no sea *Adobe Acrobat*.
- Los documentos no contendrán *JavaScript*, contenido dinámico que incluya audio, video, animación o algún efecto especial. No contendrán anotaciones incluidas.
- Los Protocolos se escribirán con letra Arial 10.
- Los documentos PDF deben permitir la búsqueda de texto.
- La información no incluirá contraseña de protección ni configuraciones de seguridad activadas.

### 5.4. Verificación de la cadena de frío

5.4.1 El CECMED verificará el cumplimiento de la cadena de frío, condiciones de almacenamiento y realizará el muestreo, en caso que proceda, a los lotes de productos importados sujetos a liberación.

### 5.5. Plazos de evaluación

5.5.1 La actividad de liberación de lotes se registrará por los plazos de evaluación siguientes:

- a) Liberación por documentación: Se dispondrá de un plazo máximo de 15 días naturales para la emisión de la decisión final del CECMED, siempre y cuando no se detecten deficiencias durante la evaluación que originen una investigación o una solicitud de documentación, ensayo o

inspección.

- b) Liberación por documentación y ensayo: El CECMED dispondrá de un plazo máximo de 45 días naturales para emitir la decisión final. El plazo establecido comenzará a contar a partir de la fecha en que son recibidas la documentación y las muestras, es decir, todo lo requerido para el servicio.
- c) Liberación de productos de importación: El CECMED dispondrá de un plazo de liberación según lo establecido en a) o b). Este plazo comenzará a contar a partir de la fecha de recibidas la documentación, y las muestras en caso que proceda, o de la fecha de recepción del reporte de entrada correspondiente, considerando lo último que se reciba.
- d) En caso de que se detecten irregularidades o deficiencias durante la evaluación que deriven en un análisis de resultados fuera de especificación, investigación de no conformidades o desviaciones, solicitud de completamiento de documentación (CD) o de inspección.
- Los tiempos antes establecidos no serán aplicables, pero la evaluación por parte del CECMED y solicitud de información o comunicación con el fabricante, no excederá los 30 días naturales.
  - Luego de comunicado al solicitante el resultado del análisis, este contará con un periodo de siete (7) días naturales para dar respuesta sobre los elementos que se soliciten, a no ser que el CECMED indique tiempos mayores.
  - El CECMED dispondrá de un plazo no mayor de 15 días naturales, luego de recibida la respuesta, para emitir la decisión final.
  - En ningún caso la evaluación de un lote en esta situación podrá exceder los 60 días naturales.

## 5.6. Certificados

- 5.6.1 Cuando la decisión final sea aprobar la liberación del lote, el CECMED emitirá la certificación correspondiente, firmada por la persona facultada en su nombre. En correspondencia con la solicitud realizada, la liberación de lotes se aprobará mediante la emisión de la(s) certificación(es) siguiente(s):
- a) Certificado de liberación de lote: Certifica la calidad de un lote de producto de fabricación nacional basado en la revisión de su proceso de fabricación y control hasta la etapa de llenado. Todos los lotes objeto de liberación aprobados por el CECMED, contarán con este Certificado.
- b) Anexo del certificado de liberación de lotes: Autoriza la distribución y uso de un lote de producto en el territorio nacional. Todos los lotes de envase de fabricación nacional y los importados, objetos de liberación y aprobados por el CECMED, contarán con este documento. Para productos de fabricación nacional este anexo se emitirá una vez se haya revisado la etapa de etiquetado y estuchado. Para productos de importación, esta autorización se emitirá luego de haber revisado las etapas de fabricación, control, etiquetado y estuchado.
- c) Certificado de liberación de IFA o granel: Certifica la

calidad de un lote de ingrediente farmacéutico activo o de producto a granel de fabricación nacional exclusivamente para la exportación, basado en la revisión de su proceso de fabricación y control.

- 5.6.2 La(s) certificación(es) emitida(s) estará(n) en correspondencia con el formato y contenido establecido por el CECMED e incluirá(n) como mínimo, la información siguiente:

- Fundamento técnico para la liberación del lote
- Identificación o código de la certificación emitida
- Nombre comercial (si procede) y genérico del producto
- Número o identificación del lote
- Tipo de envase
- N° de contenedores o envases liberados
- N° de dosis por envase (si procede)
- Fecha de fabricación
- Fecha de vencimiento
- Titular del Registro
- Fabricante del producto terminado (llenado)
- Fecha de liberación
- Nombre, firma y cargo de la persona que libera.

## 5.7. Rechazos

- 5.7.1 Cuando la decisión final sea rechazar el lote, el CECMED emitirá una carta en la que se expondrán las causas de la decisión. La misma estará firmada por la persona facultada en nombre del CECMED.

## 5.8. Cancelación de trámite

- 5.8.1 La cancelación de la solicitud de liberación de lote podrá ser presentada por el solicitante (siempre que medie una justificación escrita) o a decisión del CECMED en caso de incumplimiento de los tiempos establecidos para dar respuesta a los cuestionamientos de la ARN. En este caso, dicha cancelación será notificada al solicitante incluyendo los motivos que conllevaron a la misma.

## 6. Exención de lotes de productos del proceso de liberación

- 6.1.1 En situaciones especiales, como en casos de desastres, pandemias, epidemias, falta de producto en el mercado u otra situación de urgencia en el territorio nacional, los lotes de producto podrán ser autorizados, sin ajustarse necesariamente a todos los requerimientos establecidos en la presente regulación.
- 6.1.2 La solicitud de liberación de lotes bajo las condiciones referidas en el sub-apartado anterior y su autorización en caso que proceda, se realizará a través de una comunicación oficial de ambas partes, donde el solicitante deberá presentar la solicitud acompañada de la justificación para el caso de exención.

- 6.1.3 Otras situaciones en que se precise la liberación de lote de producto de forma inmediata, serán analizadas caso a caso.
- 7. Control de cambios**
- 7.1. En Generalidades se describieron con claridad los objetivos y el alcance de la disposición reguladora y se eliminó la Unidad Nacional de Producciones Especiales y Abastecimiento (UNPEA) del Ministerio de Salud Pública.
- 7.2. En el acápite Términos y Definiciones:
- Se incorporaron las definiciones de Solicitante y Vacuna precalificada.
  - Se sustituyó la Unidad Nacional de Producciones Especiales y Abastecimiento (UNPEA) por Distribuidor Mayorista.
- 7.3. En Procedimiento se incorporaron como nuevos o se les asignó un acápite independiente a:
- 5.1.2 Reporte de entrada. Nuevo punto.
  - Se diferenció, mediante un acápite independiente en el Procedimiento, los Requisitos para la presentación de solicitud de liberación de lote (5.3).
  - 5.4 Verificación de la cadena de frío, como acápite independiente, por su importancia.
  - 5.5 Plazos de evaluación, como acápite independiente, por su importancia.
  - 5.6 Certificados, como acápite independiente, con toda la información sobre certificaciones.
  - 5.7 Rechazos. Nuevo punto.
  - 5.8 Cancelación de trámite como acápite independiente.
- 7.4. Se actualizó la Bibliografía, mediante la incorporación de referencias más recientes, dado que en la versión anterior los años de publicación oscilaban entre 1992 al 2004 y actualmente llegan hasta 2018.
- 7.5. Se incorporó para facilitar la preparación del Protocolo Resumido de Producción de Lotes, el Anexo con una tabla de Información para la confección del Protocolo resumido de producción de lotes.
- 8. Bibliografía**
- 8.1. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Reglamento para el Control Sanitario de las Donaciones de Medicamentos de Uso Humano. Resolución No. 111/2004. La Habana: CECMED, 2004. [citado 20 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res\\_cecmecmed-111-2004\\_donaciones.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/res_cecmecmed-111-2004_donaciones.pdf)
- 8.2. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Regulación No. 16-2012 Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de productos farmacéuticos. Resolución No. 156/2012. La Habana: CECMED, 2004. [citado 20 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion\\_no\\_16-2012\\_bpfpf.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_no_16-2012_bpfpf.pdf)
- 8.3. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CU). Regulación M 83-15 Requisitos para el Registro Sanitario de productos biológicos de uso humano. 2015. Resolución No. 221/2015. La Habana: CECMED, 2004. [citado 20 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion\\_requisitos\\_registro\\_sanitario\\_biologico\\_osmod.pdf](https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/regulacion_requisitos_registro_sanitario_biologico_osmod.pdf)
- 8.4. EU Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release, OMCL 2014. WHO. Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products. Technical Report Series, Annex 2, No. 822, 1992. Disponible en: [https://www.who.int/biologicals/WHO\\_TRS\\_822\\_A2.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/WHO_TRS_822_A2.pdf?ua=1)
- 8.5. Health Canada (CA). Programa de lanzamiento de lotes para medicamentos del Anexo D (Biológicos). 2005. [citado 20 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui\\_sponsors-dir\\_promoteurs\\_lot\\_program-eng.pdf](https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/migration/hc-sc/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/brgtherap/gui_sponsors-dir_promoteurs_lot_program-eng.pdf)
- 8.6. Ministerio de Salud Pública (CU). Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso Humano Resolución No. 321/2009. La Habana: MINSAP, 2009. [citado 20 de enero de 2021]. Disponible en: [https://salud.msp.gob.cu/wp-content/uploads/2019/02/RM\\_321\\_2009.pdf](https://salud.msp.gob.cu/wp-content/uploads/2019/02/RM_321_2009.pdf)
- 8.7. WHO. Good Manufacturing Practices for Biological Products. Technical Report Series, Annex 3, No. 996, 2016. Disponible en: [https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO\\_TRS\\_996\\_annex03.pdf](https://www.who.int/medicines/publications/pharmprep/WHO_TRS_996_annex03.pdf)
- 8.8. WHO. Guidelines for independent lot release of vaccines by regulatory authorities. Technical Report Series, Annex 2, No. 978, 2013. Disponible en: [https://www.who.int/biologicals/TRS\\_978\\_Annex\\_2.pdf](https://www.who.int/biologicals/TRS_978_Annex_2.pdf)
- 8.9. WHO. Global benchmarking tool (GBT) for evaluation of national regulatory system of medical products. Noviembre 2018. Disponible en: [https://www.who.int/medicines/regulation/03\\_GBT\\_VL\\_R-evVI.pdf](https://www.who.int/medicines/regulation/03_GBT_VL_R-evVI.pdf)
- 8.10. WHO. Training manual: licensing, lot release, laboratory access. Geneva, 2001 (Document WHO/V&B/01.16). Disponible en: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.409.565&rep=rep1&type=pdf>

## Anexo. Información para confección del Protocolo Resumido de Producción de Lotes

<b>Parte I: información general sobre el producto, fabricante y el lote en cuestión</b>	
<b>Elemento</b>	<b>Información esencial a cubrir</b>
<b>Nombre del producto *</b>	Nombre del producto, incluyendo Denominación Común Internacional (DCI).
<b>Fortaleza *IFA</b>	Contenido de IFA expresado en UI/mL o mg/mL.
<b>No. de Registro *</b>	Número de Registro del producto.
<b>Titular de Registro *</b>	Nombre del titular del Registro.
<b>Fabricante(s) *</b>	Nombre del fabricante, dirección, teléfono(s) de contacto, correo electrónico.
<b>Sitio(s) de producción *</b>	Sitio de fabricación para cada ingrediente farmacéutico activo, producto granel y final, según proceda, y código(s) de la(s) licencia(s) de producción vigente(s).
<b>No. de lote *</b>	Número de lote de producto final o envase, según aplique.
<b>Dosis por envase *</b>	Número de dosis por envase, según proceda.
<b>Tipo de envase *</b>	Tipo de envase en que se presenta el producto a liberar (por ejemplo, bulbo, jeringa prellenada, frascos, bolsas).
<b>Tamaño del lote *</b>	Volumen o cantidad de envases.
<b>Fecha de fabricación *</b>	Fecha de fabricación del lote (formulación, fecha del último ensayo de potencia válido).
<b>Fecha en que comienza el periodo de validez</b>	Si es diferente a la fecha de fabricación declarada.
<b>Fecha de vencimiento *</b>	Según estabilidad aprobada en Registro Sanitario del país de origen.
<b>No. de lote de IFA y granel</b>	No. de lote del IFA y del producto granel utilizado.
<b>Para Protocolo de envase</b>	
<b>Material de envase</b>	Material de envase (etiqueta, estuche) o copia de la misma empleada en la etapa de etiquetado del producto.
* Esta información debe ser reportada adicionalmente en los Protocolos con información sobre la parte de etiquetado/envase, según acápite 4.3.3.	
<b>Parte II: Información sobre el proceso productivo del lote en cuestión, referencia a etapas productivas críticas y sus controles así como resultados del control de las especificaciones de calidad de productos intermedios, ingredientes activos, producto granel y final.</b>	
<b>Elemento</b>	<b>Información esencial a cubrir</b>
<b>Diagrama de flujo</b>	Diagrama de flujo aprobado para el proceso de fabricación, incluyendo número de lote o codificación del producto de las diferentes etapas (por ejemplo, materiales de partida, productos intermedios y producto final).
<b>Material de partida (cepas, substratos celulares, tejidos)</b>	Nombre, origen, número lote o codificación de los sistemas de banco, virus semillas o substrato celular, semilla, número de pases. Fecha de fabricación y vencimiento.
	Especificaciones de calidad aprobadas, resultados de su control, declarando método de ensayo y criterio de aceptación aprobados.
<b>Proceso de producción</b>	Información sobre las etapas críticas del proceso de producción (por ejemplo, cultivo o fermentación, inactivación, purificación, según aplique) que incluya fecha de realización o duración de la etapa.
	Número de lote de los productos intermedios, tamaño o volumen, fecha de vencimiento y condiciones de almacenamiento en caso que proceda. Especificaciones de calidad establecidas, métodos de ensayos, criterios de aceptación establecidos y resultados obtenidos.
<b>Formulación</b>	Número de lote, fecha de formulación y fecha de vencimiento del producto granel.
	Cantidad de componente activo en la formulación final, declarando volúmenes de los gránulos concentrados a emplear.

---

	Especificaciones de calidad del producto a granel, métodos de ensayos, criterios de aceptación y resultados obtenidos.
<b>Llenado o liofilización</b>	Fecha de llenado o liofilización, según corresponda.
<b>Especificaciones / ensayos de control de la calidad</b>	<p>Especificaciones de calidad aprobadas para productos intermedios, ingredientes farmacéuticos activos, producto granel y final, declarando métodos de ensayo aprobados, límites de aceptación y resultados reales obtenidos que incluyan resultados individuales y valores medios, en caso que aplique.</p> <p>Declarar: fechas de inicio de los ensayos, métodos empleados, código de los materiales de referencia, resultados de los ensayos que no cumplen o son invalidados y si han sido repetidos.</p>

*Nota: Todos los elementos indicados con (\*) serán incluidos adicionalmente en el Protocolo de envase.*

La edición de este número estuvo a cargo de un grupo de trabajo coordinado por la Sección de Políticas y Asuntos Regulatorios del CECMED integrado por:

Dr. C. Zenia Pardo Ruiz  
Lic. Leyla María Sánchez Ramírez  
Lic. Humberto Ugarte Peñate  
Dr. C. Celeste A. Sánchez González  
M. Sc. Delia E. Garbey Laviellez  
M. Sc. Miriam Bravo Vaillant  
M. Sc. Verónica M. Ramírez Campos