

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

REGULACIÓN No. 19-2006
REQUISITOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA LIBERACIÓN
DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

CONTENIDO

1. GENERALIDADES.....	3
2. DEFINICIONES.....	4
3. RESPONSABILIDADES DE LAS PARTES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO	5
4. PROCEDIMIENTO	6
5. EXCENCIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS DEL PROCESO DE LIBERACIÓN.....	9
6. BIBLIOGRAFÍA.....	10

1 GENERALIDADES

- 1.1. La liberación de lotes para vacuna y otros productos biológicos, constituye una de las funciones básicas definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para una Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM). Debido a la variabilidad inherente de los sistemas biológicos, cada lote de un producto biológico puede considerarse único por lo que requiere de un control independiente. Por consiguiente, estos productos están sujetos a verificación exhaustiva de las etapas críticas de producción y sus controles por las ARM, sobre la base lote a lote, a partir de requisitos establecidos.
- 1.2. La presente Regulación establece los requisitos y procedimientos generales para la Liberación de Lotes de productos biológicos por el CECMED. La misma, también describe el sistema para el intercambio de información entre la Autoridad Reguladora de Medicamentos y los solicitantes de la Liberación de Lote a través de los documentos utilizados para dicha comunicación.
- 1.3. Cualquier modificación a lo establecido en la presente Regulación, deberá ser consultado previamente con el CECMED, el cual realizará el análisis caso a caso.
- 1.4. La Liberación de Lotes por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es aplicable a todos los productos biológicos, ya sean de producción nacional o de importación.
- 1.5. Este proceso es de carácter obligatorio para todos los lotes de vacunas y derivados sanguíneos de origen humano procesados industrialmente (hemoderivados). En el caso de otros biológicos (anticuerpos monoclonales, proteínas recombinantes) se realizará a solicitud del cliente o cuando el CECMED lo considere necesario.
- 1.6. La liberación de lotes de producto biológico a granel o de ingrediente farmacéutico activo podrá realizarse a solicitud del cliente. En este caso se aplicarán los acápite que le correspondan de la presente regulación. La liberación de estos lotes se aprobará mediante la emisión del Certificado de Liberación de IFA o de Granel según corresponda.
- 1.7. Estarán facultados para solicitar la liberación de lotes, en lo adelante solicitante, el Titular del Registro para el caso de productos de fabricación nacional y el importador para productos de importación, a excepción, de los productos recibidos a través de donaciones; en este caso el solicitante será la Unidad Nacional de Producciones Especiales y Abastecimiento (UNPEA) del Ministerio de Salud Pública.
- 1.8. Este documento sustituye la Regulación 19-2000 "REQUISITOS PARA LA LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS".

2 DEFINICIONES

A los efectos de esta regulación se considera:

Cadena de Frío: Sistema utilizado para mantener y distribuir productos en las condiciones de almacenamiento establecidas por su fabricante 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.

Desviación: Alteración no prevista, resultado de variaciones accidentales, negligentes o aleatorias, que afecta o puede afectar potencialmente la calidad de un producto o proceso.

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 o a otras unidades e instituciones no pertenecientes a dicho sistema y que deberá contar además con la correspondiente Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas otorgada por el CECMED.

Fabricante: Persona jurídica nacional a la que en virtud de la legislación vigente se le ha otorgado la Licencia para la fabricación de medicamentos.

Importador: Persona jurídica nacional a la que en virtud de la legislación vigente se le ha otorgado autorización, mediante la licencia correspondiente emitida por el Ministerio de Comercio Exterior, para importar medicamentos, materias primas farmacéuticas y precursores y que deberá contar además con la correspondiente Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas otorgada por el CECMED.

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): Sustancia o compuesto que se utilizará en la fabricación de un producto farmacéutico como componente farmacológico activo. Incluye aquella sustancia producida mediante procesos tales como síntesis química, fermentación, tecnología del ADN recombinante, aislamiento y purificación de fuentes biológicas y otros métodos biotecnológicos.

Liberación de lotes: 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 son seguros y eficaces.

Lote: Cantidad definida de materia prima o producto terminado, 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.

Monitor de Cadena de Frío: Dispositivo diseñado para monitorear las variaciones de temperatura a que es expuesto el producto durante su distribución y almacenamiento.

No conformidad: Incumplimiento de un requisito establecido.

Producto biológico: Sustancia que se emplea para fines de la prevención (vacunas), del tratamiento (por ejemplo, citoquinas), o del diagnóstico (anticuerpos) de ciertas enfermedades y que es obtenida a partir de organismos vivos o de sus tejidos. Los productos biológicos incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, derivados de la sangre, productos alergénicos, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, etc. Las fuentes y métodos de producción son variados: cultivo de células de microorganismos, extracción a partir de tejidos biológicos, técnicas del ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma, propagación de microorganismos en embriones o animales, etc.

Protocolo Resumido de Producción y Control de lote (Protocolo): Documento elaborado por el productor 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 fabricación y controles de calidad del lote hasta la etapa de llenado e información sobre la etapa de etiquetado; esta última información podrá repetirse en dependencia de la cantidad de lotes etiquetados a partir de un mismo lote de llenado.

Punto crítico: Punto del proceso de producción en el que deben determinarse variables especificadas, ya que el no cumplimiento de sus límites puede causar afectaciones en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.

Reproceso: Reelaboración de todo o parte de un lote de producto de 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.

Titular del Registro. Persona natural o jurídica a nombre de quien se otorga el Registro Sanitario de un medicamento de uso humano.

Unidad Nacional de Producciones Especiales y Abastecimiento (UNPEA): Persona Jurídica nacional a la que en virtud de la regulación vigente se le ha otorgado autorización para almacenar y entregar para la distribución los donativos de medicamentos de uso humano dirigidos a unidades del Sistema Nacional de Salud y otras instituciones autorizada por el MINSAP y que deberá contar además con la correspondiente Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas otorgada por el CECMED.

3 RESPONSABILIDADES DE LAS PARTES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO.

3.1. EI CECMED

3.1.1 En los casos que proceda, informará, al titular del registro para el caso de productos de fabricación nacional y al importador o a la UNPEA para productos de importación o de donaciones respectivamente, que el producto estará sujeto al proceso de liberación de lotes por la ARM.

3.1.2 Contará con personal capacitado y autorizado para llevar a cabo la liberación de lotes de productos biológicos.

3.1.3 Evaluará y aprobará la propuesta de Protocolo elaborado por el fabricante para cada producto objeto de liberación. Para productos de importación podrá aceptarse el protocolo resumido que ha sido aprobado por la ARM del país de origen.

3.1.4 Establecerá los procedimientos para la liberación de lotes, así como los criterios para la evaluación de la información presentada sobre cada lote de producto (PNO, Instructivas, registros de evaluación).

3.1.5 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 y estas estarán debidamente justificadas.

3.2. Solicitante

3.2.1 Debe contar con la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas correspondiente.

3.2.2 Debe conocer que el producto a presentar contará con el Registro en Cuba u otra Autorización Sanitaria emitida por el CECMED. Para productos de importación recibidos mediante donaciones este requisito no es imprescindible.

3.2.3 Presentará al CECMED el Protocolo Resumido vigente y aprobado (ver acápite 3.1.3).

3.2.4 Será responsable de que el lote de producto esté liberado por su fabricante antes de ser presentado al CECMED, presentando las evidencias que así lo demuestren.

3.2.5 Realizará la solicitud de Liberación de Lote y para ello presentará al CECMED las muestras pertinentes, si procede, y toda la información relevante sobre el proceso de fabricación y control del lote, según sea el caso, siendo responsable de la veracidad de la misma. Para productos liofilizados deberán presentarse las muestras junto con el diluyente con el cual será distribuido el producto, en caso que proceda.

- 3.2.6 Para productos de importación, el solicitante o la entidad en la cual éste delegue la actividad, deberá comunicar al CECMED información general sobre cada envío de un producto biológico, con el objetivo de verificar cumplimiento de cadena de frío y el muestreo correspondiente del lote. La información deberá incluir, como mínimo: nombre del producto, N° de lote, fabricante, N° de envases, condiciones del arribo, fecha de arribo, estado de los monitores de temperatura.
- 3.2.7 En caso de cambios mayores en el proceso de manufactura, para productos de fabricación nacional, solicitará la liberación de los lotes una vez que los cambios hayan sido aprobados por el CECMED.
- 3.2.8 Deberá entregar el Anexo del Certificado de Liberación de Lote al distribuidor mayorista, como requisito indispensable para que este proceda a la distribución del lote en el territorio nacional.

3.3. Distribuidor Mayorista

- 3.3.1 Será responsable de la conservación de la calidad, seguridad y la realización de la entrega de los medicamentos de uso humano, por lo que debe contar con los locales, condiciones de almacenamiento, organización, controles y personal que las garantice en concordancia con las buenas prácticas de Distribución y deberá contar con la Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas correspondiente.
- 3.3.2 Distribuirá el lote de producto una vez recibida la certificación correspondiente, es decir, el anexo del certificado de liberación de lote.
- 3.3.3 Cooperará en la actividad de inspección y muestreo que desarrolla(n) el(los) Inspector(es) Sanitario(s) y/o funcionario(s) del CECMED, en caso que proceda.

4 PROCEDIMIENTO

- 4.1. La liberación de lotes se basará como mínimo en la revisión del Protocolo del Lote y podrá incluir la realización de ensayo a producto granel y/o final para lo cual solicitará las muestras correspondientes. El CECMED determinará la realización de ensayos para cada producto, así como la naturaleza y frecuencia de los mismos, según proceda:
- 4.1.1 Ensayo rutinario y/o periódico de lotes, con el objetivo de evaluar consistencia y/o monitorear el grado de cumplimiento de los índices de calidad establecidos.
- 4.1.2 Ensayos en circunstancias especiales como por ejemplo:
- a) Cambio significativo en el proceso de fabricación
 - b) Cambio del sitio de producción
 - c) Reacciones adversas
 - d) Inconsistencia notable en el proceso de fabricación
 - e) Cambio en los procedimientos de ensayo del fabricante
 - f) Variabilidad inesperada en los resultados de los ensayos de control de calidad del fabricante
 - g) Resultados no favorables en inspecciones realizadas
- 4.2. Para la solicitud de liberación de lotes deberá presentarse:
- 4.2.1 Protocolo

Para lotes de fabricación nacional la información se podrá presentar en dos partes:

- a) Información sobre el proceso de fabricación y control del lote hasta la etapa de llenado (se presenta una única vez)
 - b) Información sobre cada proceso de etiquetado del lote, siempre que el mismo sea para distribución y uso en el territorio nacional.
- 4.2.2 Información y análisis de desviaciones, reprocesos, ensayos sometidos a reprobaciones, cambios menores que involucre un cambio en la información reportada en el protocolo y/o informes sobre la investigación de no conformidades.
- a) Para el caso de los reprocesos sólo se aceptarán los aprobados en el expediente de registro. Debe tenerse en cuenta que la necesidad de efectuar reprocesos con frecuencia puede ser indicativo de que el proceso de producción requiere ser reevaluado.
 - b) En cuanto a las desviaciones se declarará al menos la siguiente información:
 - Identificación del problema (parámetro que exhibe variación, cuándo y cómo fue detectado)
 - 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 u otros.
 - Conclusiones
 - 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 siguiente información:
 - Identificación del problema
 - Metodología usada en la investigación
 - Resultados
 - Análisis de los resultados
 - Conclusiones
 - Acciones correctivas
 - Nombre, apellidos y firma del personal que realiza el análisis
- 4.2.3 Copias del diagrama de conformación del lote, certificados de análisis de IFA y producto final. Si el ingrediente farmacéutico activo ha sido conformado por la unión de dos o más IFA's, se incluirán también los certificados de análisis de cada una de las IFA's que componen el lote de unión.
- 4.2.4 Para productos liofilizados a emplear en el territorio nacional, debe presentarse información sobre el diluyente que acompaña el mismo: N° de lote, descripción, fabricante, cantidad de envases y copia del certificado de análisis correspondiente.
- 4.2.5 Para productos de importación, adicionalmente, se presentarán las evidencias de la evaluación del lote de producto por la ARM del país de origen, dígame Certificado de Liberación del Lote emitido por dicha autoridad.
- 4.2.6 Cualquier otra información que se considere necesaria incluir.
- 4.3. Excepcionalmente y en los casos que el CECMED determine, la liberación de lote para algunos productos de importación podrá realizarse basado como mínimo en la revisión del Certificado de Liberación de Lotes emitido por la ARM del país de origen y el Certificado de análisis del fabricante del producto.

- 4.4. 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.
- 4.5. En caso que la documentación presentada para el trámite esté incompleta o existan dudas sobre la calidad del lote, el CECMED estará facultado para solicitar completamiento de documentación y/o tomar las acciones que correspondan según el caso.
- 4.6. El CECMED dispondrá de un plazo de 15 días para emitir la decisión final, cuando la evaluación sea realizada solamente en base a la revisión del Protocolo y si no existe solicitud de completamiento de documentación, ensayo o inspección, como parte o resultado preliminar de la evaluación.
- 4.7. El CECMED dispondrá de un plazo de 60 días para emitir la decisión final, cuando la evaluación del lote incluya adicionalmente a la revisión del protocolo resumido, análisis de laboratorio. El plazo establecido comenzará a contar a partir de la fecha de recibida toda la información y las muestras requeridas.
- 4.8. En caso de solicitud de completamiento de documentación (CD), el solicitante enviará respuesta al CECMED en un plazo no mayor de 7 días luego de recibida la notificación. El CECMED dispondrá a su vez de un plazo de 7 días para evaluar esta información y emitir una decisión.
- 4.9. Cuando la decisión final sea aprobar la liberación del lote, el CECMED emitirá la(s) certificación(es) correspondiente(s), firmada(s) por el Subdirector de Autorizaciones Sanitarias.
- 4.10. 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 deberán contar 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. Para productos de fabricación Nacional esta liberación se basará en la revisión de la etapa de etiquetado y estuchado. Para productos de importación en la revisión de 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 exportación, basado en la revisión de su proceso de fabricación y control.
- 4.11. 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 siguiente información:
 - Fundamento Técnico para la liberación del lote
 - Identificación o código de la certificación emitida
 - Nombre genérico del producto
 - Número o identificación del lote
 - Tipo de envase
 - Nº de contenedores o envases liberados
 - Nº de dosis por envase (si procede)
 - Fecha de fabricación
 - Fecha de vencimiento
 - Nombre del fabricante
 - Fecha de liberación

- Requerimientos nacionales o internacionales que cumple el lote y que avalan su liberación
- Nombre, firma y cargo de la persona que libera

4.12. Cuando la decisión final sea rechazar el lote, el CECMED emitirá una carta en la que se expliquen las causas de la decisión tomada. La misma estará firmada por el Subdirector de Autorizaciones Sanitarias.

4.13. Si por incumplimiento de los tiempos establecidos para el completamiento de documentación o a solicitud del fabricante se decide proceder a la cancelación del trámite, dicha cancelación será notificada al solicitante incluyendo los motivos que conllevaron a la misma. La notificación será realizada a través de una comunicación oficial firmada por el Subdirector de Autorizaciones Sanitarias.

5 EXENCIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS DEL PROCESO DE LIBERACIÓN

5.1. En situaciones especiales como: casos de desastres, epidemias, u otra situación de emergencia o urgencia en el territorio nacional, los lotes de producto podrán ser autorizados directamente por el director del CECMED, sin ajustarse necesariamente a todos los requerimientos establecidos en la presente regulación.

5.2. La autorización de uso de los lotes eximidos del proceso de liberación se realizará a través de una comunicación oficial firmada por el director del CECMED.

BIBLIOGRAFÍA

- 6.1 Conferencias del I Curso Internacional sobre Registro de Vacuna y Liberación de lotes. CECMED, Mayo 1999.
- 6.2 ICH Guidelines. Quality guidelines. Q7A: Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). ICH 2000.
- 6.3 Pautas para las Autoridades Nacionales de Control en el Aseguramiento de la Calidad de Productos Biológicos. SIT OMS 822, 1992.
- 6.4 Prácticas adecuadas para la fabricación de productos biológicos. Serie de Informes Técnicos de la OMS 908, 2003.
- 6.5 Regulación 16/2000 “Directrices sobre Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos”, CECMED.
- 6.6 Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de uso Humano en la República de Cuba. CECMED, Octubre 2000.
- 6.7 Resolución 111/04. “Reglamento para el Control Sanitario de los Donativos de Medicamentos de Uso Humano”.
- 6.8 Manual de entrenamiento: Licencias, Liberación de Lotes, acceso a laboratorios. OMS Departamento de vacunas y Biológicos, ref: WHO/V&B/01.16
- 6.9 Guidance for Sponsors: Lot Release Program for Schedule D (Biologic) Drugs, Health Canada – Santé Canada, Canada.
- 6.10 Control Authority Batch Release of Vaccines and Blood Products, EC Administrative Procedure for Official Control Authority Batch Release, EMEA, 2004.