

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

ANEXO No. 07

BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN
INVESTIGACIÓN

DE LA REGULACIÓN No. 16-2000

DIRECTRICES SOBRE BUENAS PRÁCTICAS PARA LA FABRICACIÓN DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS

CONTENIDO

1. GENERALIDADES	3
2. DEFINICIONES	3
3. DIRECCIÓN DE LA CALIDAD	5
4. VALIDACIÓN	6
5. PERSONAL	6
6. DOCUMENTACIÓN	6
6.1 REQUISITOS GENERALES	6
6.2 ÓRDENES	7
6.3 ESPECIFICACIONES	7
6.4 ARCHIVO(S) DE ESPECIFICACIONES	7
6.5 FÓRMULAS MAESTRAS E INSTRUCCIONES DE PRODUCCIÓN	8
6.6 INSTRUCCIONES DE ENVASE, ETIQUETADO Y EMBALAJE	8
6.7 REGISTROS DE PRODUCCIÓN, ENSAYO Y ENVASE	9
6.8 EXPEDIENTE DE LOTE	9
7. LOCALES Y EQUIPOS	9
8. MATERIALES	10
8.1 MATERIAS PRIMAS Y MATERIALES DE ENVASE	10
8.2 MATERIALES DE REFERENCIA QUÍMICOS Y BIOLÓGICOS PARA FINES ANALÍTICOS	10
8.3 PRODUCTOS DE REFERENCIA PARA ENSAYOS CLÍNICOS	10
9. PRODUCCIÓN	10
9.1 REQUISITO GENERAL	10
9.2 OPERACIONES DE FABRICACIÓN	10
9.3 ENVASE, ETIQUETADO Y EMBALAJE	11
9.4 OPERACIONES DE ENMASCARAMIENTO	11
9.5 CODIFICACIÓN O ALEATORIZACIÓN	11
10. CONTROL DE LA CALIDAD	12
11. LIBERACIÓN DE LOTES	12
12. CONTRATOS DE PRODUCCIÓN, ANÁLISIS Y SERVICIOS	13
13. QUEJAS	13
14. RETIROS	13
15. DISTRIBUCIÓN, DEVOLUCIONES Y DESTRUCCIÓN	13
15.1 REQUISITOS GENERALES	13
15.2 DISTRIBUCIÓN	13
15.3 DEVOLUCIONES	14
15.4 DESTRUCCIÓN	14
16. BIBLIOGRAFÍA	15

1. GENERALIDADES

- 1.1 La aplicación de los principios de las Buenas Prácticas en la fabricación de productos farmacéuticos en investigación es necesaria por diversas razones, entre las cuales se encuentran:
- Lograr que haya uniformidad entre los lotes del producto en investigación para, de este modo, asegurar la confiabilidad de los ensayos clínicos.
 - Lograr la uniformidad entre el producto en investigación y el producto comercial y, por consiguiente, que los resultados del ensayo clínico sean pertinentes en cuanto a la eficacia e inocuidad del producto comercializado.
 - Proteger a los sujetos que participan en ensayos clínicos frente a productos en investigación de mala calidad que sean el resultado de errores de fabricación (omisión de pasos críticos tales como esterilización, contaminación y contaminación cruzada, mezclas de productos, rotulado erróneo, etc.) o de la calidad insuficiente de las materias primas y otros componentes.
 - Documentar todos los cambios que se producen en el proceso de fabricación.
- 1.2 El objetivo de este documento es establecer los requisitos que el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) considera necesarios para que los productos en investigación se produzcan, controlen y distribuyan de acuerdo con los principios de las Buenas Prácticas, garantizando la calidad de los mismos. En él se abordan específicamente las prácticas que pueden ser diferentes para los productos en investigación, que de ordinario no se fabrican siguiendo una serie establecida de pasos y que quizás se caractericen de manera incompleta durante las fases iniciales del desarrollo clínico.
- 1.3 Esta Regulación complementa las Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos vigentes y es aplicable a los productos en investigación que serán objeto de ensayos clínicos en Cuba.
- 1.4 El presente documento fue elaborado teniendo en cuenta, fundamentalmente, las recomendaciones técnicas de la Organización Mundial de la Salud sobre Buenas Prácticas para la fabricación de estos productos. Fueron incorporados, además, aspectos específicos descritos en documentos de la Comunidad Europea y en otras Regulaciones, emitidas por el CECMED, sobre Ensayos Clínicos.

2. DEFINICIONES

A los efectos de esta Regulación se aplican las definiciones que a continuación se relacionan. Es posible que en otro contexto puedan tener significados diferentes.

2.1 ***Aleatorización***

Proceso de asignación de los sujetos a un tratamiento o grupo control utilizando, para determinar las asignaciones, un elemento de sorteo a fin de reducir el sesgo.

2.2 ***Archivo(s) de especificaciones***

Archivo(s) de referencia que reúne, o hace referencia a los archivos que contienen, toda la información necesaria para preparar las instrucciones pormenorizadas por escrito sobre el procesamiento, envase, etiquetado, pruebas de control de la calidad, liberación de lotes, condiciones de almacenamiento y distribución.

2.3 **Ensayo clínico**

Cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos u otros efectos farmacodinámicos de un producto(s) en investigación y/o a estudiar la absorción, distribución, metabolismo, y excreción del producto en investigación y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto(s) en investigación con el objeto de determinar su eficacia y/o seguridad. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

Ensayo Clínico Fase I: Estudios que incluyen la administración inicial de una nueva droga en investigación a los seres humanos. Se identifica plenamente como estudios de farmacología humana, aunque pueden ser realizados en otros momentos de la secuencia de investigación clínica del producto. Entre los aspectos que se involucran en el desarrollo de estos estudios se encuentran: estimación de la seguridad, tolerabilidad; determinación de parámetros farmacocinéticos; valoración de parámetros farmacodinámicos (efectos farmacológicos) y tempranas evidencias de actividad terapéutica. Pueden ser llevados a cabo en voluntarios sanos o pacientes.

Ensayo Clínico Fase II: Su objetivo primario es explorar el efecto terapéutico del producto en investigación en pacientes. Tienen diseños muy variados que generalmente son aleatorizados y controlados. Objetivos importantes lo constituyen la determinación de las dosis y régimen posológico para la Fase III y la evaluación de la eficacia y seguridad para una indicación terapéutica específica. Se incorporan en esta fase los estudios para evaluar el uso de medicación concomitante, efecto en poblaciones especiales y otros. Se llevan a cabo en pacientes con criterios de selección bien definidos y bajo un estricto monitoreo.

Ensayo Clínico Fase III: Su objetivo principal es confirmar la eficacia terapéutica del producto en investigación en pacientes. Diseñados para confirmar las evidencias de seguridad y eficacia acumuladas en la Fase II, para la indicación propuesta y la población receptora. Se trata de estudios bien controlados con la intención de proveer la información adecuada para obtener el Registro para la comercialización.

Nota: Pueden utilizarse para evaluar la relación dosis respuesta, explorar el uso del producto en extensas poblaciones, en diferentes estadios de la enfermedad, o en combinación con otras drogas, y para la administración por largos periodos, entre otros.

Ensayo Clínico Fase IV: Describe el estudio del medicamento en una población muy numerosa, generalmente la que recibe el medicamento cuando el mismo ha sido autorizado para ensayo clínico. Esta fase es denominada también fase de vigilancia del medicamento postcomercialización o simplemente fase del mercadeo controlado.

2.4 **Expedición**

Montaje, embalaje y distribución de productos medicinales que se han sido solicitados para su uso en ensayos clínicos.

2.5 **Expediente de Lote (EL)**

Documento o conjunto de documentos que proporciona evidencias de la fabricación de un lote de producto en investigación.

2.6 **Investigador**

Persona responsable de la realización de un ensayo clínico en el lugar del ensayo. Si el ensayo lo realiza un equipo de personas, el investigador es el responsable del equipo y puede ser denominado investigador principal.

- 2.7 **Monitor**
Individuos(s) que se encarga de realizar el acto de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de asegurar que el mismo es ejecutado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO), las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores que correspondan.
- 2.8 **Orden**
Instrucción para procesar, envasar o expedir un cierto número de unidades de un producto en investigación.
- 2.9 **Producto en investigación**
Forma farmacéutica (forma de dosis) de un ingrediente activo o placebo probada o utilizada como referencia en un ensayo clínico, incluyendo un producto registrado, cuando es usado o presentado (formulado, envasado o empaquetado) en una forma farmacéutica diferente a la registrada, para una indicación no aprobada o para obtener información adicional acerca de una indicación aprobada.
- 2.10 **Producto farmacéutico**
Toda sustancia o combinación de sustancias que tiene una finalidad terapéutica, profiláctica o de diagnóstico, que se administra para modificar funciones fisiológicas, y que se presenta en una forma farmacéutica apta para la administración en seres humanos.
- 2.11 **Promotor**
Individuo, compañía, institución u organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección y/o financiamiento de un ensayo clínico.
- 2.12 **Protocolo**
Documento que describe el(los) objetivo(s), diseño, metodología, consideraciones éticas, estadísticas y organizativas. El protocolo habitualmente proporciona también los antecedentes y la justificación del ensayo, aunque pueden quedar explícitos en otros documentos a los que haga referencia el protocolo. El término protocolo incluye también las modificaciones que se realizan durante la ejecución del mismo.

3. DIRECCIÓN DE LA CALIDAD

- 3.1 La calidad de las formas farmacéuticas utilizadas en los estudios clínicos de la Fase III se caracterizará y garantizará al mismo nivel que la de los productos fabricados con autorización de comercialización.
- 3.2 El Sistema de Calidad diseñado, establecido y verificado por el fabricante, se describirá en procedimientos escritos disponibles al promotor, teniendo en cuenta los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos, aplicados a los productos en investigación.
- 3.3 El Sistema de Calidad incluirá las relaciones entre el lugar de fabricación y del ensayo clínico (por ejemplo, distribución, almacenamiento, etiquetado adicional).
- 3.4 Las especificaciones del producto y las instrucciones de fabricación pueden variar durante el desarrollo del producto; sin embargo, se mantendrá un completo control y trazabilidad de los cambios.

4. VALIDACIÓN

- 4.1 El proceso de producción de un producto en investigación, que no ha recibido autorización para comercialización, quizá no pueda ser validado en la misma medida que una producción establecida lo exige, pero las instalaciones y equipos estarán validados.
- 4.2 Para los productos estériles, la validación de los procesos de esterilización tendrán el mismo estándar que para los productos autorizados para comercialización.
- 4.3 En el caso de los productos estériles en investigación la garantía de la esterilidad deberá ser igual a la de los productos autorizados para la comercialización. Los procedimientos de limpieza se validarán debidamente y se concebirán teniendo en cuenta el conocimiento del producto en investigación. Cuando algunos procesos como el de mezclado no se hayan validado, pueden ser necesarias pruebas suplementarias de control de la calidad.
- 4.4 La validación de los procesos asépticos plantea problemas especiales cuando el lote es de tamaño reducido, ya que el número de unidades que se llenan tal vez no sea suficiente para efectuar la validación. En estos casos el número de unidades llenadas será el máximo de unidades llenadas en producción. De ser posible, se llenarán un mayor número de unidades con medio de cultivo para proveer una mayor confianza en los resultados que se obtengan.
- 4.5 El llenado y cierre manual o semiautomático representan un riesgo para la esterilidad de los productos, por lo que se prestará una especial atención al entrenamiento del personal y a la validación de las técnicas asépticas de cada operador.

5. PERSONAL

- 5.1 Se designará por separado a las personas que se van a encargar de la producción y del control de la calidad de los productos en investigación.
- 5.2 Todas las operaciones de producción se llevarán a cabo bajo el control de una persona que ha sido identificada claramente como responsable.
- 5.3 El personal encargado del desarrollo del producto y el que interviene tanto en la producción como en el control de la calidad, estará instruido en los principios de las Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticos, así como en los requerimientos específicos establecidos para los productos en investigación.
- 5.4 El personal involucrado en la liberación de los productos en investigación estará apropiadamente entrenado en Buenas Prácticas de Fabricación y requerimientos regulatorios específicos para este tipo de productos. Este personal será independiente del personal responsable de la producción.

6. DOCUMENTACIÓN

6.1 Requisitos generales

- 6.1.1 La experiencia que se va adquiriendo durante el desarrollo de un producto en investigación puede obligar frecuentemente a cambiar las especificaciones, las fórmulas maestras y las instrucciones de producción y envase. Cada nueva versión tendrá en

cuenta los datos más recientes, la tecnología actual utilizada, los requerimientos regulatorios vigentes y farmacopeas más actualizadas e incluirá una referencia a la versión precedente a fin de dar seguimiento a los cambios.

- 6.1.2 Cualquier cambio a las especificaciones, fórmulas maestras e instrucciones de producción y envase, se llevará a cabo siguiendo un procedimiento escrito. El fundamento de los cambios se enunciará y registrará y se evaluará la implicación que estos puedan tener en la calidad de los productos, por ejemplo, en la estabilidad y bioequivalencia.

6.2 Órdenes

- 6.2.1 Las órdenes de producción, envase o distribución serán dadas por el promotor al fabricante del producto en investigación. Éstas se realizarán por escrito (aunque puede transmitirse por medios electrónicos), y serán precisas para evitar cualquier ambigüedad. Asimismo, estarán formalmente autorizadas y harán referencia al archivo de las especificaciones aprobadas del producto.

6.3 Especificaciones

- 6.3.1 Al preparar las especificaciones (por ejemplo, de las materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y productos terminados), se prestará atención especial a las características que influyen en la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos, a saber:

- La exactitud de la dosis terapéutica o unitaria: homogeneidad, uniformidad de contenido.
- La liberación de los principios activos según la forma farmacéutica: tiempo de disolución, etc.
- La estabilidad estimada, si es necesario, en condiciones aceleradas, las condiciones preliminares de almacenamiento y el período de validez del producto.

- 6.3.2 Las especificaciones se revisarán sistemáticamente, con una frecuencia tal que garantice la actualización oportuna de sus requisitos, en correspondencia con el grado de desarrollo del producto. Los cambios se realizarán de conformidad con un procedimiento escrito, serán autorizados por una persona responsable y se registrarán adecuadamente.

- 6.3.3 Las especificaciones se fundamentarán en todos los datos científicos disponibles y acumulados, la tecnología más avanzada y los requisitos de reglamentación y de farmacopea.

- 6.3.4 Las especificaciones contarán con un formato uniforme, adecuado para contener la información necesaria y serán debidamente aprobadas por la persona autorizada para ello.

6.4 Archivo(s) de especificaciones

- 6.4.1 El archivo(s) de las especificaciones de un producto en investigación:

- a) contendrá la información necesaria para redactar las instrucciones detalladas sobre la producción, envase, pruebas de control de la calidad, liberación de lotes, condiciones de almacenamiento o distribución, por lo que incluirá, o hará referencia a, los siguientes documentos:

- especificaciones y métodos analíticos para las materias primas, materiales de envase, productos intermedios, a granel y productos terminados;
- procedimientos de producción;
- controles en proceso;
- copia de la etiqueta aprobada;
- protocolos del ensayo clínico y códigos de aleatorización, cuando proceda;
- acuerdos técnicos con contratistas, cuando proceda;
- datos de estabilidad,
- condiciones de almacenamiento y distribución.

b) se actualizará continuamente en correspondencia con el grado de desarrollo del producto y, al mismo tiempo, asegurará la apropiada trazabilidad a las versiones anteriores;

c) indicará quien es la persona a la que se ha designado o capacitado para responsabilizarse de la liberación de los lotes.

6.4.2 La información contenida en el archivo(s) de las especificaciones de un producto en investigación servirá de base para evaluación y liberación de los lotes por lo que la persona autorizada para realizar esta actividad deberá tener acceso a dicha información.

6.5 Fórmulas maestras e instrucciones de producción

6.5.1 Estos documentos podrán modificarse a la luz de la experiencia, pero se debe tener en cuenta cualquier posible repercusión sobre la estabilidad y, sobre todo, la bioequivalencia entre lotes de productos acabados.

6.5.2 Los cambios a la fórmula maestra e instrucciones de producción se harán en conformidad con un procedimiento escrito, serán autorizados por una persona responsable y se registrarán adecuadamente.

6.5.3 Existirán instrucciones escritas para la realización de cada operación de producción y todas las acciones efectuadas se registrarán adecuadamente. Los registros son particularmente importantes para preparar la versión definitiva de los documentos que se usarán en la fabricación establecida.

6.6 Instrucciones de envase, etiquetado y embalaje

6.6.1 El número de unidades a envasar se especificará antes de comenzar las operaciones de envase. Se tendrá en cuenta el número de unidades necesarias para efectuar los controles de calidad así como las destinadas a ser conservadas como muestras de retención.

6.6.2 Al final del proceso de envase y etiquetado se efectuará un recuento de comprobación o conciliación de las cantidades del material de envase expedido, utilizado, devuelto y destruido.

6.6.3 La información impresa en las etiquetas o rótulos incluirá los datos establecidos en los Requerimientos vigentes para el Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes.

6.6.4 Sobre las etiquetas no se harán tachaduras, borrones o enmiendas.

6.6.5 Cada embalaje estará identificado y rotulado según se establece en los Requerimientos vigentes para el Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes.

6.7 Registros de producción, ensayo y envase

6.7.1 Los registros de producción, ensayo y envase de los lotes contendrán detalles suficientes para poder seguir con exactitud la secuencia de las operaciones. Estos incluirán cualquier observación pertinente que aumente los conocimientos con respecto al producto, permita mejorar las operaciones de fabricación y justifique los procedimientos empleados y cambios realizados.

6.7.2 Se anexará, en el registro de envase del lote, una copia de cada tipo de etiqueta emitida.

6.7.3 Los registros de producción, ensayo y envase de los lotes se conservarán al menos dos años después de terminado o interrumpido el ensayo clínico, o después del Registro o autorización de comercialización.

6.8 Expediente de Lote

6.8.1 El fabricante conformará un Expediente por cada lote de producto en investigación fabricado, el cual contendrá, como mínimo:

- Órdenes de producción, envase y distribución.
- Registro de producción., control y envase del lote.
- Informe de Análisis.
- Registro de liberación del lote.
- Certificado de Calidad del producto terminado.

7. LOCALES Y EQUIPOS

7.1 Durante la fabricación de productos en investigación, si diferentes productos son manipulados en las mismas instalaciones, se reforzarán las medidas para minimizar todos los riesgos de contaminación cruzada y mezcla de productos, a través del uso de procedimientos apropiados.

7.2 Teniendo en cuenta que la toxicidad, potencia y sensibilidad potencial de los productos en investigación no se conoce en su totalidad, es necesario que se refuercen las medidas con vistas a minimizar los riesgos de contaminación cruzada. El diseño de los equipos y locales, métodos de inspección y ensayos y los límites de aceptación de la limpieza reflejarán la naturaleza de estos riesgos.

7.3 Para la fabricación de determinados productos que se mencionan en el apartado 8.3.1¹ de la Regulación 16-2000, el principio de fabricación en campaña podrá ser aceptable si no se dispone de instalaciones dedicadas o autónomas reservados exclusivamente para la fabricación de estos productos. Como es posible que no se conozca totalmente la toxicidad de los materiales, las operaciones de limpieza cobran particular importancia; se tendrá en cuenta la solubilidad del producto y de los excipientes en los diversos agentes limpiadores.

¹ Productos altamente sensibilizantes (por ejemplo, penicilina), preparados biológicos (por ejemplo, procedentes de microorganismos vivos), antibióticos, hormonas, citostáticos y medicamentos muy activos.

8. MATERIALES

8.1 Materias primas y materiales de envase

- 8.1.1 Las propiedades físicas, químicas y, si corresponde, microbiológicas de las materias primas estarán definidas, documentadas y controladas en función de sus especificaciones.
- 8.1.2 Se reevaluarán periódicamente las especificaciones de los ingredientes farmacéuticos activos y excipientes.
- 8.1.3 Es necesario contar con información detallada sobre la calidad de los ingredientes farmacéuticos activos, los excipientes y los materiales de envase, para poder reconocer y, si es necesario, tener en cuenta toda la variación en la producción.
- 8.1.4 Las especificaciones y controles a los materiales de envase incluirán detalles suficientes como para evitar enmascaramientos no deseados debido a cambios en la apariencia entre diferentes lotes de materiales de envase.

8.2 Materiales de referencia químicos y biológicos para fines analíticos

- 8.2.1 Siempre que estén disponibles, se usarán materiales de referencia de fuentes acreditadas (de la OMS o nacionales); de lo contrario, los materiales de referencia de los ingredientes farmacéuticos activos serán preparados, sometidos a prueba, caracterizados y distribuidos como tales.

8.3 Productos de referencia para ensayos clínicos

- 8.3.1 En los estudios en los que un producto en investigación se compara con un producto comercializados se tomarán medidas para velar por la integridad y la calidad de los productos de referencia (forma farmacéutica definitiva, materiales de envase, condiciones de almacenamiento, etc.)
- 8.3.2 Si se pretende hacer cambios de consideración en el producto, existirán datos (por ejemplo, sobre la estabilidad, la disolución comparativa) que demuestren que esos cambios no influyen en las características de calidad originales del producto.

9. PRODUCCIÓN

9.1 Requisito general

- 9.1.1 Los productos que se van a usar en ensayos clínicos (estudios de la fase II tardía y la fase III) se fabricarán, siempre que sea posible, en un establecimiento que cuente con Licencia Sanitaria de Operaciones Farmacéuticas.

9.2 Operaciones de fabricación

- 9.2.1 Durante la fase de desarrollo se identificarán los parámetros críticos y métodos que se utilizarán para controlarlos durante el proceso. Los parámetros de producción y los controles provisionales durante el proceso generalmente pueden ser deducidos de la experiencia previa, incluyendo la adquirida en las tempranas etapas de desarrollo y con productos análogos. Estos aspectos serán cuidadosamente considerados por el personal

clave a fin de formular las instrucciones necesarias y adaptarlas continuamente de acuerdo con la experiencia que se vaya obteniendo en la producción.

- 9.2.2 Donde sea aplicable, se demostrará la inactivación/remoción viral y/o de otras impurezas de origen biológico para asegurar la seguridad de los productos que se obtengan.
- 9.2.3 Cuando el llenado y el cierre se realice de forma manual o semiautomática se prestará una mayor atención al monitoreo del ambiente y del personal.

9.3 Envase, etiquetado y embalaje

- 9.3.1 Durante el envase de productos en investigación, puede que sea necesario la manipulación de diferentes productos en una misma línea al mismo tiempo. En estos casos se garantizará la utilización de procedimientos apropiados y/o equipamiento especializado y personal entrenado con vistas a minimizar el riesgo de mezclas entre los productos.
- 9.3.2 Es probable que el envase y etiquetado de los productos en investigación, cuando se utilizan etiquetas “enmascaradas”, sea más complejo y esté más expuesto a errores (los que además, son más difíciles de detectar), en comparación con los productos autorizados. En consecuencia, hay que reforzar los métodos de vigilancia, como la comprobación del número de etiquetas utilizadas, el control de la cadena de envasado y las verificaciones independientes por el servicio de control de la calidad.
- 9.3.3 El envase protegerá al producto en investigación para que se conserve en buen estado durante el transporte y el almacenamiento antes de llegar a su destino final.
- 9.3.4 El embalaje permitirá detectar cualquier tipo de violación, apertura o tentativa de apertura del mismo durante la transportación y almacenamiento.

9.4 Operaciones de enmascaramiento

- 9.4.1 El control durante el proceso de enmascaramiento incluirá una verificación de la semejanza del aspecto y cualesquiera otras características requeridas de los diferentes productos que se van a comparar.

9.5 Codificación o aleatorización

- 9.5.1 Se establecerán los procedimientos necesarios para la generación, distribución, manejo y retención de cualquier código de aleatorización utilizado para envasar productos en investigación.
- 9.5.2 El sistema de codificación permitirá la identificación adecuada de los productos “enmascarados”. El código, junto con la lista de aleatorización garantizará la identificación adecuada del producto, incluyendo las referencias necesarias a los códigos y el número de lote del producto antes de la operación de enmascaramiento.
- 9.5.3 El código permitirá determinar sin demora, en una situación de urgencia o emergencia médica, la identidad del producto de tratamiento real recibido por cada sujeto de investigación.

10. CONTROL DE LA CALIDAD

- 10.1 Como los procesos de producción quizás no estén estandarizados o completamente validados, los ensayos de control de la calidad son muy importantes en el aseguramiento de que cada producto cumpla con sus especificaciones.
- 10.2 Se conservarán muestras de retención de cada lote de producto en investigación, en el recipiente primario usado para el estudio o en un recipiente adecuado para productos a granel, durante por lo menos dos años después de que el ensayo clínico correspondiente haya finalizado o se haya interrumpido. Si la muestra no se almacena en el envase usado para el estudio se deben aportar datos de estabilidad para justificar el período de conservación en el envase utilizado.
- 10.3 En caso necesario se recurrirá al control de la calidad para verificar la semejanza del aspecto y otras características físicas, el olor y el sabor de los productos en investigación “enmascarados”.

11. LIBERACIÓN DE LOTES

- 11.1 El productor establecerá procedimientos para efectuar la liberación de los lotes de los productos farmacéuticos en investigación y definirá la persona autorizada para aprobar los lotes, la cual pertenecerá a Control de la Calidad o a Aseguramiento de la Calidad, de acuerdo con la estructura y funciones establecidas en cada entidad.
- 11.2 El producto terminado sólo será liberado para su distribución después que haya sido aprobado formalmente por la persona autorizada para ello.
- 11.3 La evaluación del producto terminado con vistas a su liberación considerará, entre otros aspectos:
- a) La valoración del producto a granel: condiciones de producción, los resultados de las pruebas durante el proceso, un examen de la documentación de fabricación y la observancia de los indicadores en las especificaciones del producto y la orden.
 - b) La valoración del producto acabado: además de la valoración del producto a granel, las condiciones de envase, los resultados de las pruebas durante el proceso, el examen de la documentación sobre el envase y la observancia de lo señalado en las especificaciones del producto y la orden.
- 11.4 La conformidad con los aspectos mencionados en el apartado anterior se reflejará en el Certificado de Calidad, el cual cumplirá lo establecido en los Requerimientos vigentes para el Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes. Reflejará, además, los siguientes datos:
- Número del Certificado.
 - Fecha de fabricación del lote.
 - Condiciones de almacenamiento.
 - Declaración explícita de que:
 - a. Se ha aplicado lo establecido en el(los) procedimiento(s) relacionados con la liberación de lotes. Opcionalmente puede incluirse el código del procedimiento correspondiente.
 - b. El lote está conforme con las especificaciones del producto.

- c. Se aprueba la liberación del producto en investigación para ser usado en ensayo clínico.
- d. La información contenida en el Certificado es correcta.
- e. Nombre, cargo, y firma de la persona autorizada para aprobar el lote.
- f. Fecha de emisión del Certificado.

11.5 El productor conservará una copia del Certificado de Calidad emitido, junto con toda la documentación relacionada con la producción y control del producto en investigación.

12. CONTRATOS DE PRODUCCIÓN, ANÁLISIS Y SERVICIOS

12.1 Cuando el fabricante encargue a terceros la preparación de productos en investigación, las obligaciones y responsabilidades de cada una de las partes quedarán definidas mediante un contrato.

12.2 El contrato mencionará claramente, entre otras cosas, el uso de los productos farmacéuticos en investigación para ser usados en ensayos clínicos.

13. QUEJAS

13.1 El fabricante establecerá y mantendrá procedimientos para revisar, evaluar y registrar todas las quejas relacionadas con la calidad del producto en investigación.

13.2 Las conclusiones de toda investigación, que se efectúe como respuesta a una queja, serán examinadas conjuntamente por el fabricante y por el promotor (cuando son entidades distintas) o por las personas a cargo de la fabricación y los responsables del ensayo clínico en cuestión, a fin de evaluar cualquier posible repercusión sobre el ensayo y el desarrollo del producto, determinar las causas y aplicar las medidas correctivas necesarias.

14. RETIROS

14.1 Los procedimientos para retirar un producto serán conocidos por el promotor, además de la(s) persona(s) que tiene(n) a su cargo los retiros, según se describe en las Directrices sobre las Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Farmacéuticos vigentes.

15. DISTRIBUCIÓN, DEVOLUCIONES Y DESTRUCCIÓN

15.1 Requisitos generales

15.1.1 La distribución, devolución y destrucción de los productos sin usar se realizará en conformidad con los procedimientos descritos en el protocolo del Ensayo Clínico.

15.1.2 Todos los productos no utilizados que se envíen fuera de la fábrica se devolverán al fabricante o serán destruidos siguiendo instrucciones claramente definidas.

15.2 Distribución

15.2.1 Los productos en investigación serán distribuidos en bultos sellados, claramente rotulados e identificados y acuñados, según se establece en los Requerimientos vigentes

para el Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes.

15.2.2 Los productos en investigación se distribuirán de acuerdo con las instrucciones dictadas por el promotor.

15.2.3 La transportación se efectuará en las mismas condiciones que las recomendadas para el almacenamiento. Cuando se requiera, se utilizará un vehículo climatizado o cajas isotérmicas con el refrigerante adecuado. En ambos casos se controlará la temperatura con instrumentos apropiados y se registrarán las mediciones a intervalos previamente establecidos.

15.2.4 Al efectuar la distribución a un investigador se seguirá el siguiente procedimiento de expedición en dos etapas:

- a) La expedición del producto después del control de la calidad (aprobación técnica) y
- b) La autorización para usar el producto, dada por el promotor (aprobación reglamentaria)

Ambas autorizaciones quedarán registradas.

15.2.5 El promotor procurará que la expedición sea recibida por el destinatario correcto, según consta en el protocolo, con el acuse de recibo correspondiente.

15.2.6 Se llevará un inventario detallado de las expediciones hechas por el fabricante, haciendo mención especial a la identificación del destinatario.

15.3 Devoluciones

15.3.1 Los productos en investigación se devolverán de conformidad con las condiciones acordadas y definidas por el promotor, especificadas por escrito en los procedimientos y aprobadas por miembros del personal autorizado.

15.3.2 Los productos en investigación que hayan sido devueltos se identificarán claramente y se conservarán en un área controlada, dedicada al efecto.

15.3.3 Se llevarán inventarios de los productos en investigación devueltos.

15.4 Destrucción

15.4.1 El promotor es responsable de la destrucción de los productos en investigación no usados, por lo tanto, dichos productos no serán destruidos sin su autorización.

15.4.2 Las operaciones de destrucción se llevarán a cabo respetando las normas de seguridad ambiental.

15.4.3 Las operaciones de destrucción se registrarán en forma completa. Los registros serán mantenidos por el promotor.

15.4.4 Si se le pide al fabricante que destruya los productos, éste entregará al promotor un certificado o comprobante de destrucción. Estos documentos permitirán la identificación inequívoca de los lotes afectados y las cantidades destruidas.

16. BIBLIOGRAFÍA

- 16.1 OMS, Serie de Informes Técnicos 863. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 34° Informe. Anexo 7 Prácticas adecuadas de fabricación: directrices suplementarias para la fabricación de productos farmacéuticos en investigación usados en ensayos clínicos en personas. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1996.
- 16.2 The rules governing medical products in the European Union. EUDRALEX. Volume 4. Pharmaceutical legislation. Medicinal products for human and veterinary use. Good Manufacturing Practice. Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products. 1998.
- 16.3 The rules governing medical products in the European Union. EUDRALEX. Volume 4. Pharmaceutical legislation. Medicinal products for human and veterinary use. Good Manufacturing Practice. Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products. Revision 1. July 2003.
- 16.4 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Pharmaceutical Inspection Convention. Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S). Annex 13 Manufacture of Investigational Medicinal Products. December 2000.
- 16.5 Resolución No. 165/2000 “Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba”. CECMED. Octubre / 2000”.
- 16.6 Regulación No. 16-2000 “Directrices sobre Buenas Prácticas para la Fabricación de Productos Farmacéuticas”. CECMED. Octubre/2000.
- 16.7 Regulación No. 26-2000 “Requerimientos para el Manejo y Uso de los Productos en Investigación en los Ensayos Clínicos y Responsabilidades de las Partes”. CECMED. Octubre/2000.