

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



**INTERPRETACION DE LOS REQUISITOS DE CUMPLIMIENTO PARA LA
ELABORACION E INSCRIPCION DE UN EXPEDIENTE PARA REGISTRO
SANITARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS DE FABRICACION
NACIONAL, ANTE LA DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS**

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR

ANA VERONICA GUARDADO SANCHEZ

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADA EN QUIMICA Y FARMACIA

AGOSTO, 2016

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR INTERINO

LIC. JOSE LUIS ARGUETA ANTILLON

SECRETARIA GENERAL INTERINA

DRA. ANA LETICIA ZAVALA DE AMAYA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANO

LIC. SALVADOR CASTILLO AREVALO

SECRETARIO

MAE. ROBERTO EDUARDO GARCIA ERAZO

DIRECCIÓN DE PROCESOS DE GRADUACIÓN

DIRECTORA GENERAL

MSc. Cecilia Haydee Gallardo de Velásquez

TRIBUNAL EVALUADOR

COORDINADORA DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y COSMETICOS

MSc. Rocío Ruano de Sandoval

COORDINADOR DE AREA DE CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y COSMETICOS

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía

DOCENTES ASESORES

Lic. Sandra Ivette López Martínez

MAE. Roberto Eduardo García Erazo

AGRADECIMIENTOS

De manera muy especial agradezco a:

Mis docentes asesores, Licda. Sandra Ivette López Martínez, porque te convertiste en algo más que una amiga, en mi maestra y mentora, gracias por tu apoyo incondicional y por acompañarme en este proceso hasta finalizarlo, mi total agradecimiento y admiración para ti.

A MAE. Roberto Eduardo García Erazo, porque un día sin pensarlo acudí en búsqueda de apoyo y lo recibí de su parte, gracias por la confianza depositada en mi persona para cumplir este propósito.

Licda. Odette Rauda, MSc. Ena Herrera y MSc. Cecilia Gallardo de Velásquez que me brindaron sus consejos y correcciones a mi trabajo de investigación en cada etapa en la que estuvieron presentes desde la Dirección de procesos de graduación.

MSc. Rocío Ruano de Sandoval y MSc. Eliseo Ayala Mejía que conformaron el Tribunal Evaluador de mi proyecto, muchas gracias por el tiempo dedicado a la mejora continua de mi trabajo de graduación a través de sus consejos y observaciones.

Al plantel directivo, académico y administrativo de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, en especial a Anita y Arely, por apoyarme al retomar mi trabajo de graduación y por brindarme su mano amiga en todos los trámites requeridos para la ejecución del mismo.

DEDICATORIA

Agradezco infinitamente a Dios todopoderoso creador y dador de vida, por sus dones, por sus bendiciones y por haber puesto en mi camino a las personas adecuadas en el momento correcto para apoyarme y llevar a cabo la ejecución de este proyecto.

A Jesús Sacramentado por ser mi consuelo y mi sostén en los momentos de debilidad y flaqueza.

A mi madre Odila, por ser mi soporte en cada etapa de mi vida, y porque siempre has sido ejemplo de integridad, fuerza y lucha para ser cada día un mejor ser humano.

A la familia Rivas Guillén, gracias por todo su cariño y por darme ánimos para continuar y en especial a Rafael Rivas, gracias por tu amor y por ser el hombro en el cual me puedo apoyar en los instantes en que lo he necesitado, sin duda, llegaste a mi vida en el momento correcto.

A mis compañeras que conforman el equipo de trabajo al cual orgullosamente pertenezco, Dra. Edita, Pamela, Sarita, Ilena y Auxi por toda su ayuda en los momentos en los que más las necesitaba acudieron sin pedirlo.

A todas las personas que de alguna manera se involucraron y me brindaron su apoyo en los momentos necesarios durante la elaboración de mi trabajo de graduación, hasta el más mínimo detalle. A todos, Dios les bendiga.

ANA VERÓNICA GUARDADO SÁNCHEZ

INDICE GENERAL

| | Pág. |
|--|------|
| RESUMEN | |
| CAPÍTULO I | |
| 1.0 INTRODUCCIÓN | xvii |
| CAPÍTULO II | |
| 2.0 OBJETIVOS | |
| CAPÍTULO III | |
| 3.0 MARCO TEÓRICO | 23 |
| 3.1 Historia de los Asuntos Regulatorios en El Salvador en la temática de Registros Sanitarios. | 24 |
| 3.2 Análisis de las consecuencias del cambio en las Normativas para Registro Sanitario. | 28 |
| 3.3 Ley de Medicamentos en El Salvador. | 29 |
| 3.4 La Autoridad Reguladora en El Salvador. Dirección Nacional de Medicamentos (DNM). | 30 |
| 3.5 Requisitos para el Registro Sanitario de un Medicamento en El Salvador. | 31 |
| 3.5.1 El Expediente de Registro Sanitario | 31 |
| CAPÍTULO IV | |
| 4.0 DISEÑO METODOLÓGICO | 35 |
| 4.1 Tipo de Estudio. | 35 |
| 4.2 Investigación Bibliográfica. | 35 |
| 4.3 Investigación de Campo. | 36 |

| | |
|--|----|
| CAPÍTULO V | |
| 5.0 RESULTADOS | 39 |
| 5.1 Recopilación de los requisitos expuestos en el RTCA 11.03.59:11 y que deben ser cumplidos para realizar un Registro Sanitario de Medicamentos de fabricación nacional ante la DNM. | 42 |
| 5.1.1 Ingreso a la página web de la Dirección Nacional de Medicamentos | 42 |
| 5.1.2 Acceso a internet para consultar y descargar los archivos electrónicos de los reglamentos técnicos y normativas vigentes. | 43 |
| 5.1.3 Normativas a consultar para la elaboración de un Expediente de Registro Sanitario. | 44 |
| 5.1.3.1 Descarga de formatos y formularios de la Unidad de Registros desde la página web de la DNM. | 45 |
| 5.1.3.2 Descarga del archivo digital de la Guía del Usuario para la Inscripción de nuevos Registros desde la página web de la DNM. | 46 |
| 5.1.4 Inscripción del Profesional Responsable y Apoderado Legal ante la Dirección Nacional de Medicamentos. | 47 |
| 5.1.4.1 Inscripción del Profesional Químico Farmacéutico Responsable. | 49 |
| 5.1.4.2 Inscripción del Apoderado Legal. | 50 |
| 5.2 Descripción e Interpretación de los requisitos exigidos por el RTCA 11.03.59:11 y la Guía del Usuario de registros a través de una matriz comparativa de consulta. | 51 |
| 5.3 Recomendaciones sobre las acciones pertinentes para ejecutar el proceso de Registro Sanitario de manera eficaz. | 62 |

| | |
|--|-----|
| 5.4 Desarrollo de un modelo de expediente para el Registro Sanitario que cumpla con los requisitos para un medicamento elaborado por un laboratorio farmacéutico nacional. | 69 |
| 5.4.1 El Sub-expediente Químico Farmacéutico | 69 |
| 5.4.2 El Sub-expediente de Laboratorio de Control de Calidad | 78 |
| 5.4.3 El Sub-expediente Médico | 82 |
| 5.5 Expediente de Registro Sanitario de un Medicamento de Fabricación Nacional. | 85 |
| | |
| CAPÍTULO VI | |
| 6.0 DISCUSIÓN DE RESULTADOS | 134 |
| | |
| CAPÍTULO VII | |
| 7.0 CONCLUSIONES | 138 |
| | |
| CAPÍTULO VIII | |
| 8.0 RECOMENDACIONES | 141 |
| | |
| BIBLIOGRAFÍA | |
| ANEXOS | |

INDICE DE CUADROS

| Cuadro N° | | Pag. N° |
|-----------|--|---------|
| 1 | Modelo de Matriz comparativa utilizada | 37 |
| 2 | Formato de la Matriz comparativa de los requisitos para un Registro Sanitario de Medicamentos. | 40 |
| 3 | Descripción de cada requisito de registro sanitario exigido por la normativa vigente a través de una matriz comparativa de consulta para el sub-expediente Químico Farmacéutico. | 53 |
| 4 | Descripción de cada requisito de registro sanitario exigido por la normativa vigente a través de una matriz comparativa de consulta para el sub-expediente de Laboratorio de Control de Calidad. | 57 |
| 5 | Descripción de cada requisito de registro sanitario exigido por la normativa vigente a través de una matriz comparativa de consulta para el sub-expediente de Médico. | 60 |
| 6 | Información a colocar en el informe de Estudio de Estabilidad del producto. | 73 |

INDICE DE FIGURAS

| Figura N° | | Pag. N° |
|-----------|--|---------|
| 1 | Esquema de Interrelación de las responsabilidades del Área de Asuntos Regulatorios en la Industria Farmacéutica. | 23 |
| 2 | Vista inicial de la página web principal de la Dirección Nacional de Medicamentos. | 42 |
| 3 | Vista de la ruta de acceso para la consulta y descarga de la Normativa vigente desde la página web de la DNM. | 44 |
| 4 | Ruta de Acceso a las descargas de formatos de la Unidad de Registros de la página web de la DNM. | 46 |
| 5 | Descarga de la Guía del Usuario para la inscripción de nuevos Registros de la DNM. | 47 |
| 6 | Uso de las carpetas de colores y etiquetado de las mismas para los sub-expedientes de registro sanitario. | 63 |
| 7 | Diagrama de Flujo del proceso de Registro Sanitario. | 65 |
| 8 | Contenido de la etiqueta que identifica el sub-expediente Químico Farmacéutico. | 70 |
| 9 | Contenido de la etiqueta que identifica el sub-expediente del Laboratorio de Control de Calidad. | 80 |
| 10 | Contenido de la etiqueta que identifica el sub-expediente Médico. | 83 |

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

- 1 Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario.
- 2 Guía del Usuario para la Inscripción de Nuevos Registros URV-P-01-POI-01_G-01. Emitida por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM).
- 3 Modelo de Contrato de Regencia de Establecimiento.
- 4 Modelo de Poder de Profesional Responsable otorgado a favor de Químico Farmacéutico, en escritura pública.
- 5 Modelo de Solicitud de Inscripción de Profesional Responsable ante la DNM.
- 6 Modelo de Poder especial otorgado a favor de Abogado como Apoderado Legal.
- 7 Modelo de Solicitud de Inscripción de Apoderado Legal ante la DNM.
- 8 Mandamiento de Pago por Inscripción de Registro Sanitario Nuevo.
- 9 Solicitud de Inscripción de Registro recibida en ventanilla de Nuevos Registros y Asignación de número de PF.
- 10 Notificación de la Dirección Nacional de Medicamentos de Obtención de Licencia.
- 11 Mandamiento de Pago por Derechos de Comercialización y Emisión de Licencia Sanitaria.
- 12 Mandamiento de Pago por Derechos de Análisis.

- 13 Solicitud de Análisis a la DNM de producto fabricado.
- 14 Formato de Acta emitida por la DNM durante el muestreo de producto fabricado.
- 15 Resolución emitida por la DNM de Aprobación de Análisis.
- 16 Plantilla de encabezado para las páginas del expediente de registro.
- 17 Figuras explicativas del expediente de registro.
- 18 Derechos por Servicios y Licencias a los establecimientos de salud aplicables en la Dirección Nacional de Medicamentos

ABREVIATURAS:

AR: Autoridad Reguladora.

BPM : Buenas Prácticas de Manufactura

COMIECO: Consejo de Ministros de Integración Económica.

CVL: Certificado de Venta Libre.

CSSP: Consejo Superior de Salud Pública.

DNM: Dirección Nacional de Medicamentos.

MINSAL: Ministerio de Salud de El Salvador.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PA: Principio Activo.

PR: Profesional Responsable.

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano.

RESUMEN

Dada la reciente actualización de las regulaciones en cuanto a los requisitos exigidos para la inscripción de medicamentos ante la Autoridad Reguladora que para El Salvador, es la Dirección Nacional de Medicamentos, cuya actividad entró en vigencia a partir del decreto de la nueva Ley de Medicamentos, en el año 2012 y con la entrada en vigencia del Reglamento Técnico Centroamericano de registros, en Julio de 2014, se vio la necesidad de realizar un estudio y una actualización sobre las principales normativas que regulan los registros sanitarios de medicamentos.

Para lograrlo, se han recopilado todos los requisitos que se deben cumplir para registrar un medicamento en El Salvador; este estudio se limitó a aquellos medicamentos que fueran de fabricación nacional e implicó la revisión bibliográfica, la interpretación y la ejecución de las normativas, con el objetivo de brindar al usuario un detalle completo de toda la documentación que se debe preparar para la elaboración de un expediente de registro sanitario de la manera adecuada.

Para su interpretación y explicación, se hizo una matriz comparativa, donde se colocaron todos los requisitos descritos según la normativa que debe cumplir el fabricante del medicamento para su inscripción ante la Autoridad Reguladora, y se explica detalladamente toda la documentación que se debe elaborar para cumplir con dichos requisitos.

Se hizo un estudio prospectivo, ya que se llevó a cabo en un solo período de tiempo, el que implica la obtención de un registro sanitario.

Se elaboró un expediente de registro sanitario completo, con ejemplos reales de

la documentación técnica que se debe entregar a la Autoridad Reguladora para su respectiva evaluación; como material de consulta o como una guía a seguir para la elaboración de expedientes de registro sanitario a aquellos profesionales Químicos Farmacéuticos que requieran conocer un poco más sobre la temática de Asuntos Regulatorios.

Así mismo, el estudio incluye una serie de recomendaciones técnicas para aquellos profesionales que se dedican al ámbito regulatorio y que no están descritas en ninguna guía, pero que es necesario cumplir para lograr entregar un expediente de manera efectiva.

Posterior a la presentación de resultados, se concluyó sobre la importancia de reforzar los conocimientos de las leyes que regulan la fabricación y comercialización de medicamentos en El Salvador desde el ámbito estudiantil, en general se recomienda, enfatizar la enseñanza sobre temas regulatorios desde la cátedra universitaria tanto en Control de Calidad de medicamentos como en Legislación farmacéutica, así como la constante actualización de los profesionales químicos farmacéuticos que se dedican a esta rama de la profesión.

CAPÍTULO I
INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN

El Registro Sanitario de una especialidad Farmacéutica surge de la necesidad y obligación que tiene el Estado de asegurarse de entregar a la población medicamentos de calidad, seguros y eficaces y es básicamente el punto de partida para que las Autoridades Reguladoras otorguen la licencia de comercialización a los fabricantes de nuevos medicamentos.

A partir de este requerimiento, son creadas las Autoridades Reguladoras, que son las entidades instauradas por el Estado en esta área específica y una de sus principales funciones atribuidas es la de regular la inscripción y registro de los medicamentos que se pondrán a disposición de la población, con el único fin de velar que estos productos cumplan con los requisitos de calidad establecidos para ofrecer un bien a quien los utilice. Actualmente en El Salvador esta regulación compete a la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), institución que fue creada a partir de la aprobación de la nueva Ley de Medicamentos el año 2012.

Ante los cambios en las regulaciones, surgió la necesidad de interpretar y reaprender los nuevos procedimientos para el registro sanitario resultando en la entrega de expedientes incompletos lo que puede convergir a prolongar el tiempo de inscripción del producto, debido a que se deben ir solventando observaciones que la Autoridad Reguladora realiza a la documentación entregada.

Al inicio de la entrada en vigencia de las nuevas regulaciones no existían mecanismos de consulta o fuentes de información para los profesionales químicos farmacéuticos que se dedican a la temática de Asuntos regulatorios y es por ello que el presente trabajo de investigación tiene como principal objetivo

interpretar y explicar de manera clara y sencilla, los requisitos que se deben cumplir para un Registro Sanitario de un medicamento ante la DNM, específicamente aquellos medicamentos que son elaborados en El Salvador.

Para lograrlo, se realizó una investigación bibliográfica previa de todas las regulaciones vigentes, su estudio, interpretación y posterior aplicación para la elaboración de un Registro Sanitario de un nuevo medicamento genérico que pertenece a un Laboratorio Farmacéutico Nacional.

A través de un estudio documental de los reglamentos técnicos vigentes, además de la guía para el usuario de registros emitida por la propia Autoridad Reguladora, se elaboró una matriz comparativa de consulta para que los usuarios como los estudiantes de Química y Farmacia o aquellos profesionales Químicos Farmacéuticos pero con experiencia en otras ramas de la carrera, puedan tener un acceso para el conocimiento de los requisitos que se deben cumplir para el registro de un medicamento de fabricación nacional.

Finalmente se presenta un ejemplo práctico de cómo se elabora un expediente completo, el cual, está basado en un expediente real, incluyendo los formatos que se requieren completar al momento de realizar la inscripción de un producto; esperando que este sirva como ejemplo y de acercamiento a aquellos profesionales Químicos Farmacéuticos o a los estudiantes de Química y Farmacia que buscan desarrollarse en las áreas y trámites relacionados con el ámbito de Asuntos Regulatorios.

El período de tiempo requerido para la elaboración del expediente de registro fue de cuatro meses para la recopilación y adaptación de toda la documentación técnica, en paralelo al tiempo que se necesita para la obtención de la licencia de comercialización otorgada por la Autoridad Reguladora que

puede variar entre los 4 a 9 meses. Así, el período de tiempo total invertido en la elaboración de la presente investigación fue de 19 meses comenzando en enero de 2015 y finalizando en julio de 2016 y se llevó a cabo en un laboratorio de fabricación de medicamentos en El Salvador.

CAPÍTULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1. Objetivo General:

Interpretar los requisitos de cumplimiento para la elaboración e inscripción de un expediente para registro sanitario de especialidades farmacéuticas de fabricación nacional, ante la Dirección Nacional de Medicamentos.

2.2. Objetivos Específicos:

- 2.2.1. Recopilar los requisitos vigentes expuestos en el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11 “Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de Registro Sanitario”, y que deben ser cumplidos para realizar un Registro Sanitario de Medicamentos de fabricación nacional, en El Salvador ante la Dirección Nacional de Medicamentos.
- 2.2.2. Describir de forma clara y concisa cada requisito exigido por los reglamentos técnicos y la guía del usuario de registros publicada por la autoridad reguladora nacional, a través de una matriz comparativa de consulta.
- 2.2.3. Recomendar las acciones pertinentes para ejecutar el proceso de Registro Sanitario de manera eficaz.
- 2.2.4. Desarrollar un modelo de expediente para el registro sanitario de un medicamento elaborado por un laboratorio farmacéutico nacional y que cumpla con los requisitos vigentes exigidos.

CAPÍTULO III
MARCO TEÓRICO

3.0 MARCO TEÓRICO

Los profesionales Químicos Farmacéuticos que durante su ejercicio profesional se han desarrollado en los temas de Asuntos Regulatorios son los responsables de asegurar que las empresas o personas para las que ofrecen sus servicios cumplan con la normativa y leyes vigentes que se aplican al rubro de fabricación, comercialización distribución y publicidad de Medicamentos.

Su trabajo se basa en ser el intermediario entre las empresas y/o personas y las autoridades competentes de la legislación farmacéutica vigente, para que la población cuente con medicamentos de calidad seguros y eficaces. (Ver Figura N° 1)



Figura N° 1. Esquema de interrelación de las responsabilidades del Área de Asuntos Regulatorios en la Industria Farmacéutica.

Para entender mejor los conceptos del marco regulatorio que están directamente involucrado a la producción de medicamentos, debemos comenzar por conocer de qué se trata en sí el significado de Asuntos Regulatorios.

En efecto, el conocimiento profundo de los Asuntos Regulatorios es la base técnica y legal desde donde cada empresa farmacéutica es capaz de establecer su relación entre la entidad regulatoria competente, registrar y comercializar un medicamento, habilitar establecimientos y droguerías, lanzar medicamentos al mercado farmacéutico y ejercer su sistema de Farmacovigilancia.

El área de Asuntos Regulatorios debe asegurar que las empresas cumplan con todas las normas y leyes aplicables a su rubro.

Para ir haciendo más amplio el panorama en cuanto a conceptualización de los Asuntos Regulatorios se presentan algunas definiciones que podrían encontrarse durante el desarrollo de esta investigación.

3.1. Historia de los Asuntos Regulatorios en El Salvador en la temática de Registros Sanitarios. ⁽¹⁶⁾

Hasta el año 2012 con la entrada en vigencia de la nueva Ley de Medicamentos y la creación de la Dirección Nacional de Medicamentos; la entidad regulatoria encargada de ejercer la función de normar el registro de medicamentos era el Consejo Superior de Salud Pública (CSSP); la cual, basa su fundamento legal en la Constitución de la República de El Salvador y según su artículo 68, el CSSP debiera velar por la salud del pueblo por medio de representaciones de los gremios médico, odontológico, químico-farmacéutico, médico veterinario, laboratorio clínico, psicología y enfermería con sus respectivas Juntas de Vigilancia.

A partir de allí se le asignan tres atribuciones fundamentales entre las que se encuentra la Autorización de la Inscripción, Importación, Fabricación y Expendio de Medicamentos y Productos Afines.

El CSSP fue creado de conformidad con el Decreto Legislativo No. 2699 de fecha 28 de agosto de 1958, publicado en el Diario Oficial No. 168, Tomo 180, de fecha 10 de septiembre del referido año, se emitió la Ley del Consejo Superior de Salud Pública y de las Juntas de Vigilancia de las Profesiones Médica, Odontológica y Farmacéutica, reformadas mediante los Decretos Legislativos Nos. 357 y 591 de fechas 21 de marzo de 1985 y 12 de febrero de 1987, publicados en los Diarios Oficiales Nos. 75, Tomo 287 y 43, Tomo 294 de fecha 23 de abril de 1985 y 4 de marzo de 1987 respectivamente. Según literal i) del artículo 14 del Código de Salud de El Salvador es atribución del CSSP: “Llevar un registro público de las autorizaciones, de las especialidades químico farmacéuticas, cosméticos y otras sustancias que ofrezcan acción terapéutica.”
(14)

El Consejo Superior de Salud Pública (CSSP) ejecutó esta atribución hasta el 30 de Marzo de 2012, ya que con la aprobación de la nueva Ley de Medicamentos y posterior creación de la Dirección Nacional de Medicamentos le relevó esta asignación.

En Abril de 2012, la Dirección Nacional de Medicamentos inicia el ejercicio de la Regulación en materia de Registros Sanitarios de especialidades farmacéuticas con el funcionamiento de la Unidad de Registro a la cual le fueron entregados por parte del CSSP más de 40,000 expedientes que constituían el universo de los registros sanitarios otorgados.

A partir de allí se desencadena una serie de situaciones de incertidumbre en la industria farmacéutica nacional sobre los nuevos procedimientos a seguir por

los usuarios y profesionales responsables para ejecutar todos los trámites relacionados con registros sanitarios y visados para la importación de productos farmacéuticos. Por un período limitado se tuvo una institución que no contaba con Junta Directiva y con el personal suficiente para ejecutar las diferentes funciones propias de la entidad; tampoco se había elaborado un reglamento que brindara los detalles para el cumplimiento de la nueva ley; esto conllevó al atraso de trámites de inscripción y Registro previamente iniciados ante el CSSP o de aquellos nuevos trámites presentados ante la DNM.

Se autorizó además un período transitorio que permitió a los Laboratorios Fabricantes de medicamentos, presentar para su evaluación de Calidad los análisis realizados en Laboratorios de Tercería autorizados por la Dirección Nacional de Medicamentos y acreditados por El Organismo Salvadoreño de Acreditación, con la posterior revisión de resultados por parte del Laboratorio de la Dirección Nacional de Medicamentos, con respecto a sus especificaciones declaradas en su expediente, para la emisión del dictamen de conformidad.

Lo que permitió desentrampar aquellos trámites que se encontraban en proceso, esto trajo cambios en los procesos y requisitos para el trámite de registro, aunado a ello sobrevino la interpretación de la nueva Ley y adaptarse al criterio de los nuevos profesionales encargados de la revisión de la documentación presentada para el Registro de Medicamentos.

Según el Informe de Rendición de Cuentas publicado por la DNM para el período Abril 2012 a Mayo 2014; recibieron inicialmente una mora de trámites post-registro sin resolver, con casos de hasta dos o más años de presentados, procedimientos sin responsables definidos, ni mecanismos de seguimiento de los mismos, los cuales causaban en los usuarios molestias por los tiempos de respuesta y retraso en la comercialización de sus productos.

Dentro de los proyectos de la nueva Unidad de Registros de la DNM en el año 2013 se incluyó la elaboración del manual de procedimientos para la unidad, seguimiento de las resoluciones por analista, mejora en los tiempos de resolución de los trámites, la resolución de los trámites en mora heredados y el proceso de actualización de expedientes.

Se estableció una comunicación fluida con los usuarios lo que permitió conocer de primera mano los inconvenientes que se presentan a la hora de someter documentación para los trámites, de ahí es que se han creado las guías de usuarios para que puedan tener lineamientos claros y detallados de la forma en la que los expedientes deben ser presentados, contribuyendo así con la celeridad de los procesos.

A la fecha, a través de la Unidad de Registro y Visado de la DNM se cuenta con la autorización para el funcionamiento, elaboración y comercialización de especialidades farmacéuticas y afines de 46 laboratorios farmacéuticos nacionales vigentes.

A la vez, al 30 de Octubre de 2014 se contaba con 15,147 Registros Sanitarios autorizados, vigentes entre Especialidades Farmacéuticas, Productos Naturales y Suplementos Nutricionales; este dato incluye registros sanitarios cuyo titular son laboratorios farmacéuticos nacionales y extranjeros.⁽¹⁵⁾

Es aquí, donde vale la pena mencionar que la industria farmacéutica nacional no cuenta con la capacidad para el desarrollo de nuevas moléculas con acción terapéutica y por ende de los estudios clínicos que esto conlleva, por lo que sus áreas de investigación y desarrollo se enfocan en el desarrollo de fórmulas que ejerzan la misma acción terapéutica de medicamentos líderes provenientes de las investigaciones de las grandes compañías farmacéuticas transnacionales.

3.2. Análisis de las Consecuencias del Cambio en las Normativas para Registro Sanitario. (22)

A partir de la entrada en vigencia de la nueva Ley de Medicamentos y la creación de la entidad reguladora DNM en Abril de 2012 comienza un proceso de actualización de los procedimientos y metodologías de trabajo de la propia entidad con el único objetivo de mejorar el servicio a los usuarios de los diferentes servicios que la institución brinda.

Aunado a esto es aprobado el Decreto Legislativo 417 que regula los aranceles que la institución debiera cobrar a los usuarios por sus servicios, siendo esta una entidad gubernamental semiautónoma.

De manera sucesiva entran en vigencia el Reglamento Técnico Centroamericano **11.03.59:11 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO**; cuyo objetivo es el de establecer las condiciones y requisitos bajo las cuales se otorgará el registro sanitario de los medicamentos para uso humano.

Aunque el procedimiento para el Registro Sanitario de Medicamentos que se realizaba ante el CSSP ya estaba regido por el “Acuerdo en Materia de Registros de Medicamentos”, aprobado por resolución 93-2002 de la COMIECO en el año 2002, el cual, sentó las bases para la elaboración, aprobación y puesta en vigencia del RTCA de Registros Sanitarios ya mencionado, el cual, no fue puesto en vigencia sino hasta el mes de Junio de 2014.

A partir de acá inicia un proceso de actualización de los requisitos para realizar el Registro Sanitario de un medicamento y por ende se hace necesario la actualización de todos los procedimientos para la preparación de un expediente de registro y para el mismo proceso de trámite que se ejecutará en la entidad regulatoria.

Esto trajo como consecuencia la desactualización o poco conocimiento de los profesionales y usuarios del servicio de inscripción de nuevas especialidades farmacéuticas, formatos mal utilizados, expedientes incompletos o incorrectos debido a la falta del cumplimiento de los requisitos documentales que comprueben que se cumple con la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos y por lo tanto esto resulta en atraso en la obtención de la Licencia de Comercialización (Registro Sanitario)

3.3. Ley de Medicamentos en El Salvador. (2)

Por Decreto Legislativo No. 1008, el 22 de Febrero del 2012 es aprobada por la Asamblea Legislativa de El Salvador, la nueva Ley de Medicamentos.

El objeto de la misma es garantizar la institucionalidad que permita asegurar la accesibilidad, registro, calidad, disponibilidad, eficiencia y seguridad de los medicamentos y productos cosméticos para la población y propiciar el mejor precio para el usuario público y privado, así como su uso racional.

Para la aprobación de la Ley se consideró como antecedentes el Art. 1 de la Constitución de la República de El Salvador, el cual, reconoce a la persona humana como el origen y el fin de la actividad del Estado, que está organizado para la consecución de la justicia, de la seguridad jurídica y del bien común, en consecuencia, es obligación del Estado asegurar a los habitantes de la República, el goce de la libertad, la salud, la cultura, el bienestar económico y la justicia social.

Otro antecedente es el artículo 69 de la misma Constitución que establece que el Estado proveerá los recursos necesarios e indispensables para el control permanente de la calidad de los productos químicos, farmacéuticos y veterinarios, por medio de organismos de vigilancia.

A partir de lo anterior se hace necesario la creación de una entidad responsable para el control permanente de la calidad de los medicamentos, la fabricación, importación, exportación, distribución, transporte, almacenamiento, suministro, comercialización, prescripción, dispensación, adquisición, promoción, publicidad y uso racional de los medicamentos.

3.4. La Autoridad Reguladora en El Salvador. Dirección Nacional de Medicamentos (DNM). (2, 3)

Con la aprobación de la nueva Ley de Medicamentos, se crea la Autoridad Reguladora que daría cumplimiento a la misma.

El artículo 3 de la mencionada Ley, establece que se crease la Dirección Nacional de Medicamentos como una entidad autónoma de derecho y de utilidad pública, de carácter técnico, de duración indefinida, con plena autonomía en el ejercicio de sus funciones, tanto en lo financiero como en lo administrativo y presupuestario, el cual será la autoridad competente para la aplicación de la Ley.

Entre las atribuciones de la Dirección Nacional de Medicamentos está la de autorizar la inscripción, importación, fabricación y expendio de especialidades Químico Farmacéuticas, suplementos vitamínicos, productos naturales y otros productos o sustancias que ofrezcan acción terapéutica adecuada, fabricadas en el país o en el extranjero y que cumplan los requisitos establecidos en el Reglamento de la presente Ley.⁽²⁾

3.5. Requisitos para el Registro Sanitario de un Medicamento en El Salvador. (2, 3)

Según lo decreta la Ley de Medicamentos, en su artículo 30, los requisitos para la obtención del registro serán consignados en su respectivo reglamento.

Este reglamento es aprobado por Decreto N° 245 por el Presidente de la República en funciones en el año 2012.

El objeto del Reglamento es desarrollar y complementar las disposiciones básicas y generales de la Ley de Medicamentos, principalmente en lo referente al Registro, importación, exportación, publicidad, control, inspección y donación de productos farmacéuticos y los demás productos que competen a la regulación.⁽³⁾

A través del mencionado reglamento se definieron los requisitos para el Registro Sanitario de un producto Farmacéutico, en el artículo 20 del mencionado Reglamento, los cuales, son una serie de documentación que vienen a conformar el expediente de Registro.

3.5.1. El Expediente de Registro Sanitario. (3)

Está conformado por toda la documentación requerida para el Registro Sanitario de un producto, la cual brinda amplia información sobre el fármaco y que permitirá al equipo multidisciplinario de la Unidad encargada dar los criterios necesarios para su aprobación.

Los requisitos documentales enlistados en el Reglamento General de la Ley de Medicamentos son los siguientes: ^(3,13)

1. Formulario firmado por el solicitante titular del registro sanitario de Productos Farmacéuticos. En caso que se actúe por medio de un

apoderado, se deberá presentar en original o copia certificada, el poder que acredite su personería.

2. Poder o Nombramiento a favor del químico farmacéutico responsable del Producto Farmacéutico en original o copia certificada, el cual deberá cumplir con las formalidades establecidas en la legislación o normativa correspondiente.
3. Certificado de Producto Farmacéutico, según lo establecido por la OMS ⁽¹⁸⁾. En caso que no se disponga de este certificado, se debe presentar:
 - a) Certificado de Venta Libre emitido por el país o región de origen. En el caso de un origen compartido, se admitirá el CVL del país de procedencia, siempre y cuando el producto se esté comercializando legalmente en dicho país.
 - b) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de cada uno de los establecimientos que intervienen en la fabricación y acondicionamiento del producto, para la forma farmacéutica y tipo de producto específico a registrar, extendido por la Autoridad Reguladora del país o países en donde se lleva a cabo el proceso de fabricación. En los laboratorios nacionales se evaluará conforme a los requisitos de la Dirección Nacional de Medicamentos.
4. Fórmula cuali cuantitativa completa, firmada en original por el titular o el fabricante.
5. Certificado de análisis de producto terminado emitido por el laboratorio de control de calidad del fabricante, firmado en original y copia.
6. Estudio de Estabilidad para zona climática IV, firmado por el profesional responsable del estudio o por el profesional técnico designado por el titular.
7. Certificado de análisis externo, original y copia.
8. Monografía química de los principios activos o monografía Farmacognósica, en el caso de los productos naturales.

9. Proyecto de etiquetado del empaque primario y secundario, tal como se comercializará en el país.
10. Información técnica científica, adicional, cuando la entidad reguladora lo requiera.
11. Método de análisis de producto terminado validado.
12. Ejemplar de inserto, prospecto o instructivo cuando fuere procedente.
13. Información farmacológica de producto terminado.
14. Comprobante de pago de derecho de trámite de inscripción.

Para complementar los detalles y requisitos adicionales que deberán cumplirse al momento de conformar el Expediente de Registro se elaborará la Matriz de consulta para la Inscripción y Registro Sanitario de Especialidades Farmacéuticas (Ver Cuadros N° 3, 4 y 5, Matriz comparativa de los requisitos de registro sanitario) la que brindará mayor detalle en la elaboración de los requisitos documentales declarados anteriormente basados en los Reglamentos Técnicos que apliquen.

Los productos farmacéuticos, además de los requisitos anteriores, debe cumplir con las exigencias establecidas en los Reglamentos Técnicos Centroamericanos RTCA vigentes y a los cuales hace referencia el reglamento de registros; **RTCA 11.03.39:06** Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos ⁽⁹⁾; **RTCA 11.03.47:07** Verificación de la Calidad ⁽¹⁰⁾; **RTCA 11.01.04:10** Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano ⁽¹¹⁾; **RTCA 11.01.02:04** Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano ⁽⁷⁾ y **RTCA 11.03.42:07** Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica ⁽¹⁴⁾.

CAPÍTULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1. Tipo de Estudio

Para realizar la investigación del tema se utilizaron los siguientes tipos de estudio:

Transversal: Se recopilaron y se analizaron los requisitos de las normativas actuales vigentes al momento del desarrollo de la investigación y se aplicaron para el desarrollo de una matriz de consulta y ejecución que ayude a los profesionales Químicos Farmacéuticos que no cuenten con la experiencia en la elaboración y presentación de expedientes para registro sanitario en El Salvador ante la autoridad reguladora.

El tiempo de ejecución es paralelo al tiempo en que se desarrolló todo el proceso de inscripción de un medicamento que es de aproximadamente 4 a 9 meses (Junio 2015 – Febrero de 2016) hasta la obtención del registro sanitario, sin embargo el tiempo total invertido en el desarrollo de toda la investigación fue de 19 meses (Enero 2015 – Julio 2016).

Prospectivo: Se elaboró una matriz de consulta que facilite la interpretación de cada requisito exigido por los reglamentos y normativa vigente, cuyo contenido se ha redactado de manera clara y concisa. Las variables detalladas en la matriz están basadas en la información vigente a la fecha en que se elaboró la misma, y se delimitan a los requisitos exigidos para un registro sanitario de un medicamento de uso humano de fabricación nacional. Debido a la constante actualización y revisión de las normativas consultadas, esta información podría variar en el tiempo, lo que podría dar lugar a futuras investigaciones.

4.2. Investigación Bibliográfica

La investigación bibliográfica se llevó a cabo en las siguientes bibliotecas:

- Biblioteca Dr. Benjamín Orozco de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.
- Biblioteca Central de la Universidad de El Salvador.
- Internet

4.3. Investigación de Campo

Para presentar la matriz comparativa de los requisitos vigentes para el registro sanitario de un medicamento y que puede servir como fuente preliminar de consulta, se elaboró un formato de tabla que permite comparar los requerimientos exigidos por el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.59:11 “Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de registro sanitario” vigente y compararlos con la Guía del Usuario de Registros publicada por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), se llevó a cabo la recopilación y revisión bibliográfica de la normativa vigente, con el fin de sintetizar el contenido de la literatura, interpretarlo y explicarlo de manera sencilla para que pueda ser comprendida y aplicable a la población a la que va dirigido el documento de consulta (Ver Cuadros N° 3, 4 y 5, Matriz comparativa de los requisitos de registro sanitario); esta matriz brinda al usuario una explicación detallada del significado de cada requisito, se detalla una descripción del tipo de documentación técnica a presentar para cumplir con los requisitos y la relación que hay con los otros reglamentos técnicos; su aplicación se presenta en el ejemplo de expediente de registro sanitario que complementa el documento de consulta.

La herramienta que se utilizó fue un cuadro comparativo que relaciona los requisitos plasmados en las normativas vigentes y se explica al usuario con vocabulario sencillo, cual es la documentación técnica que deberá incluir en cada uno de los sub-expedientes que conforman el expediente de registro. (Ver Cuadro N° 1. Modelo de Matriz comparativa utilizada)

Cuadro N° 1. Modelo de Matriz comparativa utilizada

|  | MATRIZ COMPARATIVA DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL ANTE LA DNM | | |  |
|---|--|------------------------------|--|---|
| Columna A | Columna B | Columna C | Columna D | Columna E |
| Requisito según la Guía del Usuario de Registros | Requisito según RTCA 11.03.59:11 | Interpretación del requisito | Documentación a presentar. Recomendaciones | Normativa Relacionada |

Para la elaboración del expediente de registro sanitario se brindan las recomendaciones necesarias y que se fueron obteniendo en base a la experiencia en el trabajo en el área de asuntos regulatorios, dichas recomendaciones no están descritas en ningún manual o reglamento, sin embargo son requisitos indispensables que se deben llevar a cabo al momento de elaborar el expediente de registro.

Para la interpretación de todo el proceso que implica un registro sanitario, se presenta por medio de un diagrama de flujo que describe las etapas que lo conforman. (Ver Figura N° 7. Diagrama de Flujo del proceso de Registro Sanitario).

Finalmente, para complementar este trabajo de investigación, se elaboró un expediente de registro sanitario, el cual, contiene toda la documentación necesaria para cumplir con cada uno de los requisitos contemplados en el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11 “Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de registro sanitario”, este expediente puede ser utilizado por los usuarios como una guía para la elaboración de sus propios expedientes.

CAPÍTULO V
RESULTADOS

5.0 RESULTADOS

Se hizo necesario la recopilación e interpretación de los requisitos que se deben cumplir para la elaboración de un expediente para registro sanitario y consecuente inscripción de un medicamento de uso humano de fabricación nacional, ante la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM).

Como primer paso se realizó el estudio detallado de los requisitos exigidos por la normativa oficial vigente, para el caso, el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11 “Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario” y los descritos en la Guía del Usuario de Registros, publicada en la página de internet de la DNM que básicamente son las dos guías que se utilizaron como apoyo fundamental para la ejecución de la presente investigación, sin embargo, el mismo reglamento de registros sanitarios hace referencia al uso de otros reglamentos técnicos como fuente de consulta para la elaboración de la documentación técnica que conforma un expediente.

Para el desarrollo del primer objetivo planteado se presenta un procedimiento detallado para recopilar en formato digital, los reglamentos técnicos y la guía del usuario de registros, descargando los archivos desde la página de internet de la DNM, garantizando de esta manera que la fuente es confiable y actualizada.

Es importante que el usuario que tenga un primer acercamiento al ámbito de los asuntos regulatorios conozca y haga un estudio de todo el contenido de la normativa, para familiarizarse con los requisitos que deberá ir cumpliendo al momento de realizar un trámite de registro sanitario ya que esto le sirve como respaldo en caso de que la documentación sea observada por parte de la Autoridad Reguladora en el transcurso de la evaluación técnica.

Al realizar la interpretación comparativa de los requisitos exigidos tanto por la normativa (RTCA 11.03.59:11 Requisitos para registro sanitario) como por la guía del usuario de la DNM, se facilita el conocimiento básico de qué tipo de información es la que se debe anexar al expediente de registro y que cumpla con lo exigido por ambos documentos.

Esta comparación, interpretación y explicación se detalla en la matriz comparativa de los requisitos, este documento se desarrolló colocando una serie de cinco columnas en las que se detalla la información pertinente y de forma resumida para conocer los requisitos de un registro sanitario de medicamentos tal como se muestra a continuación:

Cuadro N° 2. Formato de la Matriz comparativa de los requisitos para un Registro Sanitario de medicamentos.

| Columna A | Columna B | Columna C | Columna D | Columna E |
|--|----------------------------------|------------------------------|--|-----------------------|
| Requisito según la Guía del Usuario de Registros | Requisito según RTCA 11.03.59:11 | Interpretación del requisito | Documentación a presentar. Recomendaciones | Normativa Relacionada |

En las columnas A y B, se enlistan los requerimientos documentales que exigen la guía del usuario de registros de la DNM y el reglamento técnico centroamericano de registros sanitarios, el orden en que se han enlistado los requisitos es el que requiere la solicitud de registro nuevo, es decir, el mismo orden en que se colocarán en el expediente a elaborar. Es por ello que se podrá observar que el número de requisito del reglamento no tiene una secuencia correlativa, ya que no siguen el mismo orden requerido por la lista de chequeo de la solicitud de registro.

En la columna C se detalla una explicación de lo que trata dicho requisito, para que el lector comprenda puntualmente qué es lo que los reglamentos requieren

y en la columna D se le explica al lector que tipo de documento es el que deberá colocar para cumplir con el requerimiento y por último se colocó la columna E, donde se detalla si ese requisito está relacionado con otros reglamentos para su desarrollo y se describe el número y nombre del reglamento técnico que se deberá consultar para el cumplimiento de dicho requisito.

Además, la matriz detalla el orden de los tres sub expedientes que conforman el expediente de registro sanitario; se describe cada sub expediente y se mencionan algunos detalles que servirán para la presentación del mismo, ante la ventanilla de nuevos registros de la Dirección Nacional de Medicamentos al momento de realizar el proceso de inscripción de una especialidad farmacéutica.

Para que el usuario tenga una idea de cómo se presenta el expediente de registro, se ha desarrollado un expediente modelo donde se explica cada documento que lo conforma y se brindan detalles que pueden servir de guía para elaborar la documentación. Y como complemento del documento de investigación, se incluye además un expediente de ejemplo, con toda la información técnica de un producto farmacéutico, es decir que es información verídica de un medicamento debidamente registrado, donde se ha cambiado únicamente el nombre comercial del producto por derechos de registro de marca; esta información está sustentada en bibliografía oficial con el fin de que se conozcan los detalles de un expediente de registro.

Como última parte de la investigación se incluyen algunas recomendaciones para la elaboración del expediente que están basadas en la experiencia propia de los registradores y que no se detallan en ningún documento, son

recomendaciones sobre forma, diseño y detalles para la presentación del expediente ante la Dirección Nacional de Medicamentos.

5.1. Recopilación de los requisitos vigentes expuestos en el RTCA 11.03.59:11 y que deben ser cumplidos para realizar un Registro Sanitario de Medicamentos de fabricación nacional ante la DNM.

Es de considerable importancia que el usuario de registros conozca el sitio web oficial de la autoridad reguladora y los links donde se pueden descargar aquellos materiales de consulta y los formatos para la inscripción de un nuevo registro Sanitario.

5.1.1. Ingreso a la página web de la Dirección Nacional de Medicamentos

Acceder a través del Link: <http://www.medicamentos.gob.sv/index.php/>



Figura N° 2. Vista inicial de la página web principal de la Dirección Nacional de Medicamentos.

La página web de la Dirección Nacional de Medicamentos contiene toda la información necesaria para el usuario de registros, desde la normativa oficial vigente hasta los formatos de solicitudes de trámites que son parte de los requisitos para elaborar un nuevo registro sanitario.

Si el usuario desea conocer los antecedentes de toda la normativa vigente en la actualidad, existe un acceso a un histórico de las resoluciones del Consejo de Ministros para la Integración Económica (COMIECO) y sus respectivos anexos que contienen los Reglamentos Técnicos Centroamericanos.

5.1.2. Acceso a internet para consultar y descargar los archivos electrónicos de los reglamentos técnicos y normativas vigentes.

Dentro de la página principal de la DNM, acceder a la pestaña de “Servicios” de la cual, se expande un menú, escoger la opción “En línea”, en la cual se debe acceder a la opción “Unidad de Exportaciones, Importaciones y Donaciones” y allí acceder a la opción “RESOLUCIONES COMIECO RELACIONADAS A MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS AFINES”

Ruta de Acceso dentro de la opción de Servicios de la página principal de la DNM:

Servicios > En línea > Unidad de Exportaciones, Importaciones y Donaciones > RESOLUCIONES COMIECO RELACIONADAS A MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS AFINES



Figura N° 3. Vista de la ruta de acceso para la consulta y descarga de la Normativa vigente desde la página web de la DNM.

Una vez se haya ingresado al acceso de Resoluciones COMIECO, se encuentran a disposición de los usuarios, todos los anexos a las distintas resoluciones desde sus versiones más antiguas, que son la normativa que condiciona los requisitos que un usuario debe cumplir para presentar los diferentes trámites a las autoridades reguladoras de los estados parte.

5.1.3. Normativas a Consultar para la Elaboración de un Expediente de Registro Sanitario.

Los documentos que detallan los requisitos que se deben cumplir para la elaboración de un expediente de registro sanitario que enumeran de forma precisa los requerimientos para el expediente de registro son:

- Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11 “Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario”; específicamente en el numeral 7 “Requisitos para Registro Sanitario” (Ver Anexo N° 1).
- Guía del Usuario para la Inscripción de Nuevos Registros URV-P-01-POI-01_G-01, elaborada y publicada por la unidad de registro de la DNM (Ver Anexo N° 2).

5.1.3.1. Descarga de formularios y formatos de la Unidad de Registros desde la página web de la DNM.

Al igual que las resoluciones COMIECO y los diferentes Reglamentos Técnicos Centro Americanos aplicables al tema de Asuntos Regulatorios, esta guía del usuario se encuentra disponible en la página web de la DNM.

Dentro de la página principal de la DNM, acceder a la pestaña de “Servicios” de la cual, se expande un menú, escoger la opción “Descargables” en la cual se debe acceder a la opción “Unidad de Registro – Productos Farmacéuticos”

Servicios > Descargables > Unidad de Registro - Productos Farmacéuticos



Figura N° 4. Ruta de acceso a las descargas de Formatos de la Unidad de Registros de la página web de la DNM.

Una vez, dentro de la opción de la Unidad de Registro, el usuario tendrá acceso a descargar todos aquellos formatos que se requieren para los diferentes trámites que se realizarán.

5.1.3.2. Descarga del archivo digital de la Guía del Usuario para la inscripción de nuevos registros desde la página web de la DNM.

La Guía del Usuario para la inscripción de Nuevos Registros, está identificada con el código interno URV-P-01-POI-01_G-01

URV-P-01-POI-01_H-01.doc (157.50 kB) Descargar

Formulario Para el Registro Sanitario o Inscripción de Productos Farmacéuticos

URV-P-01-POI-01_G-01.pdf (483.79 kB) Descargar

Guía del Usuario para la inscripción de de Nuevos Registros

modelo de solicitud para cvl.doc (93.50 kB) Descargar

certificado de productos farmaceuticos.doc (297.00 kB) Descargar

Nuevo Formato de Certificado de Producto Farmaceutico 25/06/2014

Figura N° 5. Descarga de la Guía del Usuario para la inscripción de Nuevos Registros de la DNM.

5.1.4. Inscripción del Profesional Responsable y Apoderado Legal ante la Dirección Nacional de Medicamentos.

La persona que lleva a cabo el registro sanitario de los medicamentos ante la autoridad reguladora es el profesional químico farmacéutico responsable, debidamente autorizado y con número de Junta de Vigilancia de la Profesión Química Farmacéutica (JVPQF); esto como requisito fundamental para la elaboración, verificación y firma de la documentación técnica correspondiente al registro sanitario de medicamentos ante la autoridad reguladora DNM.

El numeral 7.1.3 del Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos, Medicamentos de Uso Humano, Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, relacionado a la Organización y Personal detalla las responsabilidades del Director Técnico o Regente

(profesional químico farmacéutico responsable), según se detalla a continuación:

“El laboratorio fabricante de productos farmacéuticos debe tener una Dirección Técnica o Regencia Farmacéutica la cual estará a cargo de un profesional farmacéutico, durante el horario de su funcionamiento, cuyo puesto estará incluido dentro del organigrama general. Esta dirección es responsable de cuanto afecte la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos que se formulen, elaboren, manipulen, almacenen y distribuyan, así como el cumplimiento de las disposiciones legales y reglamentarias que demande la operación del establecimiento que regenta. Es solidario en esta responsabilidad, el representante legal de la empresa. En casos de jornadas continuas o extraordinarias el regente debe garantizar los mecanismos de supervisión de acuerdo a la legislación nacional de cada Estado Parte”. (14)

Así mismo, la Ley de Medicamentos de El Salvador, vigente desde el año 2012, en su Capítulo I, relacionado a la Autorización y Registro de Medicamentos, en el artículo 37, sobre el registrador ordena lo siguiente:

“Todo registrador deberá ser profesional en Química y Farmacia y deberá estar inscrito y autorizado por la Dirección Nacional de Medicamentos para desempeñar su función”. (2)

Debido a lo anterior, para iniciar trámites de registro sanitario deberá inscribirse previamente ante la unidad Jurídica de la DNM al Profesional Responsable (PR) encargado de la regencia de un establecimiento, cuya finalidad es la fabricación y comercialización de medicamentos, este debe ser un profesional Químico Farmacéutico y será contratado por el establecimiento interesado en realizar los trámites de registro sanitario de sus productos.

La inscripción de los contratos de Profesional Responsable y de Apoderado Legal se llevará a cabo ante la Unidad Jurídica de la Dirección Nacional de Medicamentos.

5.1.4.1. Inscripción del Profesional Químico Farmacéutico Responsable

Las directrices para ejecutar el trámites de inscripción de Profesional Responsable se encuentran detallados en la “Guía para el Usuario de Establecimiento Farmacéutico” publicada en la página de la DNM (Formato UJ-P-03-POI-01_G-01); en la cual, se detallan los requisitos documentales para la inscripción de profesionales y los tiempos de resolución de dichos trámites.

Antes de iniciar los procesos de registro sanitario de medicamentos de un establecimiento farmacéutico, se debe celebrar un contrato de regencia entre el establecimiento y el químico farmacéutico asignado. (Ver Anexo N° 3, Modelo de contrato de regencia), este debe ser autenticado ante Notario Público para que tenga validez.

Posteriormente el establecimiento deberá otorgar un poder al Profesional Farmacéutico Responsable (ver Anexo N° 4, Modelo de poder a Profesional Responsable) que lo acredite a tener la potestad de firmar la documentación técnica y legal relacionada a los productos farmacéuticos del establecimiento al cual representa.

Una vez otorgado dicho poder se procede a su respectiva inscripción ante la Unidad Jurídica de la DNM, siempre y cuando se haya cancelado el arancel correspondiente a dicho trámite, para ello, el Profesional Responsable deberá acercarse a las ventanillas de la DNM y solicitar un pin de usuario y contraseña para acceder a la página de e-pagos en línea, desde donde debe emitir los mandamientos de pago para todo trámite relacionado a los productos bajo su

responsabilidad. Al emitir el mandamiento de pago para su inscripción, debe pagar en la ventanilla del banco asignado por la DNM para tal fin.

5.1.4.2. Inscripción del Apoderado Legal.

En caso que el titular o representante legal del establecimiento no esté disponible para la firma de documentación relacionada a los trámites de sus productos puede asignar a un Apoderado Legal (AP), el cual debe ser un abogado que firmará en representación del titular del establecimiento farmacéutico. ⁽¹⁴⁾

El trámite de inscripción del Apoderado Legal, se lleva a cabo de igual manera que el del Profesional Responsable, pero los formatos que se utilizarán para el poder y la solicitud de inscripción varían, ya que serán otorgados a un profesional en leyes jurídicas (Ver anexos N° 5 y N° 6, Poder y Solicitud de inscripción de Apoderado Legal).

Este trámite solamente se ejecutará una vez, siempre y cuando no haya cambios en los contratos del Profesional Responsable y del Apoderado Legal. Una vez autorizadas las inscripciones ante la DNM, la autoridad asignará un número al Profesional Responsable y al Apoderado Legal respectivamente. La ley faculta a los profesionales inscritos a firmar toda la documentación relacionada a trámites de los medicamentos del establecimiento al cual representan, y de la misma forma deben asumir la responsabilidad ante cualquier evento adverso relacionado a los productos del establecimiento que los ha contratado. ⁽¹⁴⁾

5.2. Descripción e interpretación de los requisitos exigidos por el RTCA 11.03.59:11 y la Guía del Usuario de registros a través de una matriz comparativa de consulta.

Una matriz comparativa es un organizador de información en un sentido más analítico y extractado, permite clasificar y comparar las características similares de la información que es objeto de este estudio, es por estas razones que se tomó como herramienta para explicar de forma detallada los requisitos exigidos por la normativa y que se deben cumplir para la elaboración de un expediente de registro sanitario de un medicamento.

La matriz que se elaboró para esta investigación, tiene como entradas los requisitos para el registro sanitario de un medicamento de fabricación nacional, estos requisitos se recopilaron del RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de Registro Sanitario y la Guía del Usuario de Registros publicada por la autoridad reguladora de El Salvador.

La matriz va enlistando uno a uno los requerimientos de la normativa y como salidas se detalla una breve explicación del significado de cada requisito y una descripción del tipo de la documentación técnica que se debe presentar para completar el expediente. Además, se ha anexado la información de otros reglamentos técnicos a los que se hace referencia y que se deben cumplir para elaborar la documentación requerida.

La unidad encargada de la verificación del cumplimiento de los requisitos documentales del expediente dentro de la DNM es la Unidad de Registro y Visado, a cargo de técnicos especialistas en áreas específicas y que lleva a cabo la verificación de las partes correspondientes del expediente, el cual, se segmenta en tres sub expedientes:

- Sub-expediente Químico Farmacéutico

- Sub-expediente de Control de Calidad
- Sub-expediente Médico

En este orden, se elaboró la matriz comparativa con el contenido de cada sub-expediente y agregando algunas recomendaciones que se deben ejecutar para la presentación final de la documentación ante la autoridad reguladora.

La matriz está sub dividida en tres cuadros que representan los tres sub-expedientes:

- Sub-expediente Químico Farmacéutico (Ver Cuadro N° 3)
- Sub-expediente de Control de Calidad (Ver Cuadro N° 4)
- Sub-expediente Médico (Ver Cuadro N° 5)

El orden en el que se listan los requisitos es el que exige la Guía del Usuario de Registros de la DNM, ya que en ese mismo orden se deben colocar los documentos dentro de cada sub-expediente.

En el reglamento técnico centroamericano de registros, los requisitos se enlistan en el capítulo 7 del mismo, por lo tanto, en la matriz se han escrito textualmente dichos requisitos con el numeral que le corresponde dentro del reglamento y no tendrán un orden correlativo en su numeración, ya que se han colocado

Cuadro N° 3. Descripción de cada requisito de registro sanitario exigido por la normativa vigente a través de una matriz comparativa de consulta para el Sub-Expediente Químico Farmacéutico.

|  | | MATRIZ COMPARATIVA DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL ANTE LA DNM | | |  |
|---|--|---|--|--|---|
| Sub-Expediente Químico Farmacéutico | | | | | |
| A. Requisito según la Guía del Usuario de Registros | B. Requisito según RTCA 11.03.59:11 | C. Interpretación del requisito | D. Documentación a presentar. Recomendaciones | E. Normativa Relacionada | |
| Formulario de inscripción de especialidades farmacéuticas completo firmado. | 7.1. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable conteniendo la información detallada en el Anexo 2 de este Reglamento Técnico. | Se trata del formulario o la solicitud emitida por la Autoridad Reguladora donde se detallan los documentos a presentar para completar el expediente para un Registro Sanitario nuevo | Formulario para el Registro Sanitario o Inscripción de Productos Farmacéuticos URV-P-01-POI-01_H-01.doc Se descarga de la página de internet de la DNM, específicamente en la Unidad de Registro-Productos Farmacéuticos, debe ser llenado a computadora y deberá ser firmado tanto por el Propietario, Representante o Apoderado Legal y el Profesional Farmacéutico Responsable y deberá ser autenticado por la firma y sello de un Notario | N/A | |
| Formula cuali-cuantitativa completa y en original | 7.5. Fórmula cuantitativa y cualitativa completa del producto por unidad de dosis. Se debe presentar en original firmada y sellada por el profesional responsable del laboratorio fabricante o titular del producto | Es la composición detallada del medicamento a registrar, deberá contener el nombre de los principios activos y excipientes y las cantidades de cada uno por unidad de dosis. | Este punto se encuentra bien detallado en los numerales 7.5.1 al 7.5.6 del RTCA 11.03.59:11 de registro sanitario. Deberá ser firmada y sellada por el Profesional Farmacéutico Responsable y las cantidades deberán estar detalladas por unidad de dosis. | Sistema Internacional de Medidas, Farmacopea de los Estados Unidos | |

Cuadro N° 3. Continuación

|  | MATRIZ COMPARATIVA DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL ANTE LA DNM | | |  |
|---|---|--|--|--|
| Sub- Expediente Químico Farmacéutico | | | | |
| A. Requisito según la Guía del Usuario de Registros | B. Requisito según RTCA 11.03.59:11 | C. Interpretación del requisito | D. Documentación a presentar. Recomendaciones | E. Normativa Relacionada |
| Especificaciones de Producto Terminado | 7.8. Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado que cumplan con lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad vigente. | Son las especificaciones del producto terminado, indican los límites aceptables en los resultados del análisis físico químico y microbiológico del producto. | Formato propio del laboratorio fabricante del área de Control de Calidad, debidamente verificado y aprobado y que detalle el cumplimiento de todas las especificaciones del producto terminado. | RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la Calidad |
| Estudio de Estabilidad | 7.10. Informe del Estudio de Estabilidad conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano vigente. | Son los protocolos o tablas con los resultados de los análisis posterior a someter el producto a condiciones ambientales controladas, generalmente se presentan estudios de estabilidad acelerada para brindar al producto 2 años de vida útil | Debe incluir los estudios de estabilidad de tres diferentes lotes sometidos a condiciones ambientales controladas. En todo el período de tiempo en que se llevan a cabo los estudios, el producto debe cumplir con las especificaciones ya establecidas para Zona Climática IV. (11) | RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudio de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano |

Cuadro N° 3. Continuación

|  | MATRIZ COMPARATIVA DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL ANTE LA DNM | | |  |
|---|--|---|---|---|
| Sub- Expediente Químico Farmacéutico | | | | |
| A. Requisito según la Guía del Usuario de Registros | B. Requisito según RTCA 11.03.59:11 | C. Interpretación del requisito | D. Documentación a presentar. Recomendaciones | E. Normativa Relacionada |
| Monografía química de los Principios Activos | 7.6. b) Estructura, nombre químico del principio activo o en su defecto adjuntar la ficha técnica que declare esta información. | El RTCA de registros no exige incluir la Monografía Química de los Principios Activos como tal, se puede incluir como parte de la monografía del producto, pero en este caso por ser un requisito de la normativa del Estado Parte, por lo tanto se debe colocar en el sub expediente | Puede colocar una fotocopia de la monografía de libros oficiales, siempre y cuando se encuentre en español o incluir la monografía interna de los principios activos que se tenga en laboratorio fabricante | N/A |
| Etiquetas de empaque primario o secundario en original o sus proyectos | 7.9. Etiquetas del envase/empaque primario, secundario e inserto en original o sus proyectos, conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano vigente. | Si el medicamento ya está listo para su comercialización puede presentar etiquetas originales, sin embargo son aceptados proyectos de arte de empaques | Debe presentar impresiones a colores de los proyectos de arte de empaques de todas las presentaciones comerciales que se inscriban y su contenido debe cumplir con los requisitos exigidos por el reglamento de etiquetado. Debe llevar la descripción de los pantones y medidas y se pueden incluir las especificaciones técnicas de los materiales de envase y empaque. | RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. |

Cuadro N° 3. Continuación

|  | MATRIZ COMPARATIVA DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL ANTE LA DNM | | |  |
|---|---|--|--|---|
| Sub- Expediente Químico Farmacéutico | | | | |
| A. Requisito según la Guía del Usuario de Registros | B. Requisito según RTCA 11.03.59:11 | C. Interpretación del requisito | D. Documentación a presentar. Recomendaciones | E. Normativa Relacionada |
| <p>Información técnico-científica adicional que complementa la información del expediente y facilite la revisión</p> | <p>7.11. Estudios de seguridad y eficacia. Todos los informes de los estudios clínicos deben haber sido elaborados en un periodo no mayor a 10 años o presentar su debida justificación si fuera mayor de este periodo. Los informes deben referirse al mismo medicamento que se presenta para su registro sanitario</p> | <p>En El Salvador, no es requisito para la Autoridad Reguladora presentar estudios clínicos realizados en el país para la inscripción de medicamentos de fabricación nacional, ya que todos los productos son genéricos.</p> | <p>Puede presentar estudios clínicos publicados sobre los medicamentos innovadores, que respalden la seguridad y eficacia del principio activo a registrar a manera de una ficha técnica del producto así mismo acá se puede incluir bibliografía oficial y estudios clínicos de laboratorios farmacéuticos de referencia para sustentar el uso del medicamento a nivel internacional.</p> | <p>N/A</p> |
| <p>El Sub- Expediente Químico Farmacéutico deberá presentarse en un fólter tamaño oficio de color amarillo, debidamente identificado al frente con una etiqueta que contiene la siguiente información: nombre comercial del producto, concentración del (los) principio(s) activo(s), forma farmacéutica, nombre del (los) principio(s) activo(s), nombre de Sub Expediente Químico Farmacéutico, nombre del Titular del registro, nombre del laboratorio fabricante, nombre del profesional farmacéutico responsable y nombre del apoderado legal. Deberá colocarse un fástener en la parte del frente de la carpeta a manera que si se van a agregando nuevos folios (páginas) deberán irse colocando al final del expediente, para llevar un histórico cronológico del producto. El orden de la documentación es la descrita en el formulario de Inscripción de Registros Sanitarios y las páginas deberán foliarse una por una correlativamente, para hacer referencia a dicha numeración en el formulario de inscripción. (Ver Anexo N° 17. Figuras explicativas del expediente de registro)</p> | | | | |

Cuadro N° 4. Descripción de cada requisito de registro sanitario exigido por la normativa vigente a través de una matriz comparativa de consulta para el Sub-Expediente de Control de Calidad.

|  | MATRIZ COMPARATIVA DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL ANTE LA DNM | | |  |
|---|--|--|--|--|
| Sub-Expediente de Control de Calidad | | | | |
| A. Requisito según la Guía del Usuario de Registros | B. Requisito según RTCA 11.03.59:11 | C. Interpretación del requisito | D. Documentación a presentar. Recomendaciones | E. Normativa Relacionada |
| Copia de Formula cuali-cuantitativa completa. | 7.5. Fórmula cuantitativa y cualitativa completa del producto por unidad de dosis. Se debe presentar en original firmada y sellada por el profesional responsable del laboratorio fabricante o titular del producto. | Es la misma fórmula cuali-cuantitativa que ya se ha incluido en el Sub expediente Químico Farmacéutico. | Puede presentarse una fotocopia de la fórmula cuali-cuantitativa que se ha colocado en el Sub Expediente Químico Farmacéutico | Sistema Internacional de Medidas, Farmacopea de los Estados Unidos |
| Copia de Especificaciones de Producto Terminado | 7.8. Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado que cumplan con lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad vigente. | Son las especificaciones del producto terminado, indican los límites aceptables en los resultados del análisis físico químico y microbiológico del producto. | Puede presentarse una fotocopia de las especificaciones de producto terminado que se ha colocado en el Sub Expediente Químico Farmacéutico | RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la Calidad |

Cuadro N° 4. Continuación

|  | MATRIZ COMPARATIVA DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL ANTE LA DNM | | |  |
|---|--|--|---|---|
| Sub-Expediente de Control de Calidad | | | | |
| A. Requisito según la Guía del Usuario de Registros | B. Requisito según RTCA 11.03.59:11 | C. Interpretación del requisito | D. Documentación a presentar. Recomendaciones | E. Normativa Relacionada |
| Especificaciones técnicas del material de empaque primario y sistema de cierre para cada una de las presentaciones comerciales a registrar. | N/A | Aquí se detallan las especificaciones que deben cumplir los materiales de empaque primario y secundario, descripción, forma, pesos, densidades, colores, impresiones, etc. El RTCA de registros no exige este requisito como parte del expediente. | Puede presentarse un documento propio del laboratorio fabricante donde incluya las especificaciones del material de empaque primario y secundario del producto, debe coincidir con las que se colocaron en los Estudios de Estabilidad. | RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudio de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano |
| Monografía química de los Principios Activos | 7.6. b) Estructura, nombre químico del principio activo o en su defecto adjuntar la ficha técnica que declare esta información. | El RTCA no exige incluir la Monografía Química de los Principios Activos como tal, se puede incluir como parte de la monografía del producto, pero en este caso por ser un requisito de la normativa del Estado Parte, por lo tanto se debe colocar en el sub expediente | Puede colocar una fotocopia de la monografía de principios activos incluida en el Sub Expediente Químico Farmacéutico | N/A |

Cuadro N° 4. Continuación

|  | MATRIZ COMPARATIVA DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL ANTE LA DNM | | |  |
|--|--|---|--|--|
| Sub-Expediente de Control de Calidad | | | | |
| A. Requisito según la Guía del Usuario de Registros | B. Requisito según RTCA 11.03.59:11 | C. Interpretación del requisito | D. Documentación a presentar. Recomendaciones | E. Normativa Relacionada |
| Metodología Analítica validada según RTCA Vigente VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS. | 7.7. Métodos de análisis validados según el Reglamento Técnico Centroamericano de Validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos vigente, adjuntando el informe del estudio de validación correspondiente. | Se refiere a la descripción detallada de la metodología analítica, acompañada del protocolo o informe de la validación de dicho método. | Fotocopia de la monografía del producto terminado si el análisis está basado en farmacopeas oficiales. O si es método propio la descripción de la metodología analítica acompañada del protocolo o informe con los resultados de la validación | RTCA 11.03.39:06 Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos |
| <p>El Sub- Expediente de Control de Calidad deberá presentarse en un fólter tamaño oficio de color amarillo, debidamente identificado al frente con una etiqueta que contiene la siguiente información: nombre comercial del producto, concentración del (los) principio(s) activo(s), forma farmacéutica, nombre del (los) principio(s) activo(s), nombre de Sub Expediente de Control de Calidad, nombre del Titular del registro, nombre del laboratorio fabricante, nombre del profesional farmacéutico responsable y nombre del apoderado legal. Deberá colocarse un fástener en la parte del frente de la carpeta a manera que si se van a agregando nuevos folios (páginas) deberán irse colocando al final del expediente, para llevar un histórico cronológico del producto. El orden de la documentación es la descrita en el formulario de Inscripción de Registros Sanitarios y el foliado de las páginas deberá ser correlativo al último folio que se numeró en el Sub-Expediente Químico Farmacéutico. (Ver Anexo N° 17. Figuras explicativas del expediente de registro)</p> | | | | |

Cuadro N° 5. Descripción de cada requisito de registro sanitario exigido por la normativa vigente a través de una matriz comparativa de consulta para el Sub-Expediente Médico.

|  | MATRIZ COMPARATIVA DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL ANTE LA DNM | | | |  |
|---|---|--|---|--|---|
| Sub-Expediente de Médico | | | | | |
| A. Requisito según la Guía del Usuario de Registros | B. Requisito según RTCA 11.03.59:11 | C. Interpretación del requisito | D. Documentación a presentar. Recomendaciones | E. Normativa Relacionada | |
| Inserto, prospecto o instructivo del medicamento | 7.9. Inserto. | Generalmente esta información ya está incluida en la monografía del producto terminado, por lo tanto se puede extraer de la misma monografía | Puede presentar el proyecto de arte del inserto o prospecto que se incluye en los empaques o como un documento en formato Word que contenga la misma información. | RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. | |
| Etiquetas de empaque primario o secundario en original o sus proyectos | 7.9. Etiquetas del envase/empaque primario, secundario e inserto en original o sus proyectos, conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano vigente. | Si el medicamento ya está listo para su comercialización puede presentar etiquetas originales, sin embargo son aceptados proyectos de arte de empaques | Debe presentar las mismas impresiones a colores de los proyectos de arte de empaques de todas las presentaciones comerciales que se inscriban tal cual se colocaron en el Sub Expediente Químico Farmacéutico. Debe llevar la descripción de los pantones y medidas. | RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. | |
| Monografía clínica del producto (información farmacológica) | 7.6. Monografía del producto. | Es toda la información farmacológica del producto terminado, incluye todos los datos que se colocarán en el prospecto del producto | Toda monografía debe corresponder a la forma farmacéutica del medicamento a registrar, sin embargo, podrá incluir otras presentaciones o concentraciones siempre que se incluya la que se está registrando. | N/A | |

Cuadro N° 5. Continuación

|  | | MATRIZ COMPARATIVA DE LOS REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL ANTE LA DNM | | |  |
|---|-------------------------------------|--|---|--------------------------|---|
| Sub-Expediente de Médico | | | | | |
| A. Requisito según la Guía del Usuario de Registros | B. Requisito según RTCA 11.03.59:11 | C. Interpretación del requisito | D. Documentación a presentar. Recomendaciones | E. Normativa Relacionada | |
| <p>La monografía del producto debe contener la siguiente información, (requisitos según numeral 7.6 del RTCA 11-03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de Registro Sanitario)</p> <p>La información incluida dentro de la Monografía deberá estar fundamentada en los libros oficiales. En caso de divergencias con tales libros o si el medicamento no está descrito en ellos, se deberá presentar la información científica que lo respalde, la cual será evaluada por la Autoridad Reguladora.</p> <p>a) Denominación común o genérica internacionalmente aceptada y concentración del medicamento, b) Forma farmacéutica, c) Estructura, nombre químico del principio activo o en su defecto adjuntar la ficha técnica que declare esta información, d) Farmacología clínica, e) Indicaciones, f) Contraindicaciones, g) Precauciones y advertencias, h) Interacciones, i) Efectos adversos, j) Dosis y administración, k) Recomendación en caso de sobredosificación según el perfil toxicológico, l) Abuso y adicción, m) Fecha de revisión de la monografía, n) Lista de referencias bibliográficas completas, o) Categoría terapéutica según Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC), en el subgrupo farmacológico versión actualizada. p) Forma de preparación.</p> <p>NOTA: Cuando la información solicitada no sea aplicable a las características propias del producto, podrá obviarse en la monografía.</p> <p>El Sub- Expediente Médico deberá presentarse en un folder tamaño oficio de color verde, debidamente identificado al frente con una etiqueta que contiene la siguiente información: nombre comercial del producto, concentración del (los) principio(s) activo(s), forma farmacéutica, nombre del (los) principio(s) activo(s), nombre de Sub Expediente Médico, nombre del Titular del registro, nombre del laboratorio fabricante, nombre del profesional farmacéutico responsable y nombre del apoderado legal. Deberá colocarse un fástener en la parte del frente de la carpeta a manera que si se van a agregando nuevos folios (páginas) deberán irse colocando al final del expediente, para llevar un histórico cronológico del producto. El orden de la documentación es la descrita en el formulario de Inscripción de Registros Sanitarios y el foliado de las páginas deberá ser correlativo al último folio que se numeró en el Sub-Expediente de Control de Calidad. (Ver Anexo N° 17. Figuras explicativas del expediente de registro)</p> | | | | | |

5.3. Recomendaciones sobre las acciones pertinentes para ejecutar el proceso de Registro Sanitario de manera eficaz.

Para el desarrollo de una inscripción de registro sanitario de medicamentos de uso humano, es importante que el profesional responsable de los trámites de registro tenga en cuenta algunos detalles que le ayudarán al cumplimiento de los requisitos técnicos exigidos por la autoridad reguladora y que el expediente de registro tenga, en la medida de lo posible la menor cantidad de observaciones a su contenido, lo que a su vez conlleva a la obtención del registro sanitario en el menor tiempo posible.

En torno a la situación actual se plantean las recomendaciones para la ejecución del proceso.

- a. Es importante que el profesional responsable de los trámites de registro lleve a cabo la revisión y un estudio continuo de la normativa reguladora vigente para sustentar sus conocimientos, es decir, ampararse en el marco legal para cumplimentar los requisitos exigidos, además de actualizarse constantemente.
- b. Además del conocimiento de la normativa reguladora, debe revisar, conocer e interpretar la información técnica del producto de manera objetiva, es decir, tener la capacidad de detectar cualquier incumplimiento en el contenido de la documentación técnica del producto que pudiera ser motivo de alguna observación al expediente.
- c. Una vez que se encuentre lista toda la documentación técnica para la elaboración de los expedientes de registro, se deberán preparar tres carpetas tamaño oficio de colores distintivos que diferenciarán los

expedientes, dos carpetas de color amarillo y una carpeta de color verde, sub-expediente químico farmacéutico, sub-expediente de control de calidad y sub-expediente médico respectivamente y una cuarta carpeta donde se colocarán juntos todos los sub-expedientes al momento de entregarlos en la ventanilla de nuevos registros.

- d. La rotulación de las carpetas deberá ser al frente de las mismas, en tipografía de color y tamaño que sea legible (Ver Figura N° 6, uso de carpetas de colores y etiquetado); deberá identificar el tipo de sub-expediente, debe contener el nombre comercial del producto, el nombre del (los) principio(s) activo(s), la concentración del fármaco por unidad de dosis y la forma farmacéutica, el nombre del sub-expediente que está identificando, además, debe incluir el nombre del titular del registro (sea persona natural o jurídica), laboratorio fabricante, nombre del químico farmacéutico responsable y nombre del apoderado legal debidamente inscritos previamente ante la DNM. (Ver Anexos N° 5 y N° 7, modelos de solicitudes de inscripción de Profesional Responsable y Apoderado Legal)



Figura N° 6. Uso de carpetas de colores y etiquetado de las mismas para los sub-expedientes de registro sanitario.

- e. La manera correcta de colocar la documentación dentro de cada sub-expediente, deberá seguir el mismo orden que indica la lista de chequeo de la solicitud de registro (Ver Anexo N° 9, Solicitud de inscripción de registro recibida en ventanilla de nuevos registros de la DNM). Todas las páginas deberán ser numeradas en la esquina inferior derecha únicamente al frente y los números de folio deberán coincidir con los que se detallan en la solicitud de registro. (Nota: El formulario de solicitud de registro debe imprimirse en ambas caras del papel, frente y dorso, al igual que los formatos propios del fabricante que así lo requieran, el resto de la documentación para cada requisito deberá imprimirse a una sola cara del papel)

- f. El fástener que sostiene las páginas dentro de las carpetas debe ser colocado por la parte del frente de la carpeta, y no por atrás como convencionalmente se utiliza, de manera que esto facilite a la unidad de registro acceder a cualquier documento que se vaya agregando históricamente al expediente y que se ha colocado al final del mismo por la parte de atrás. (Ver Anexo N° 17. Figuras explicativas del expediente de registro)

- g. Tomar en cuenta que en caso que la documentación técnica no esté firmada por el Laboratorio de Control de Calidad deber ser firmada y sellada por el Químico Farmacéutico Responsable como respaldo.

- h. Todas las páginas sub-expediente pueden estar identificadas en su encabezado, a manera de membrete, indicando el nombre del documento o información que contiene, el nombre comercial del producto, el nombre del (los) principio(s) activo(s), la concentración por unidad de dosis y la forma farmacéutica, siempre y cuando el formato lo permita. (Ver Anexo N° 16. Plantilla de Encabezado para las páginas del expediente de registro)

- i. Toda la documentación técnica que compone los sub-expedientes deberá estar en idioma castellano y en la medida de lo posible, si se anexa bibliografía o información científica que se encuentra en un idioma diferente al español, deberá colocar la traducción de la información que ha sido tomada en cuenta para la elaboración de la documentación técnica del producto; esta última debe sustentarse a través de las diligencias de traducción según la legislación nacional con un profesional autorizado para hacer las traducciones y que puede ser asignado por el Apoderado Legal, tomando en cuenta que es un trámite legal.

Para entender mejor el proceso que implica un registro sanitario de medicamentos, a continuación se detalla por medio de un diagrama de flujo las diferentes etapas que conlleva todo el proceso hasta la obtención del registro. (Ver Figura N° 7)

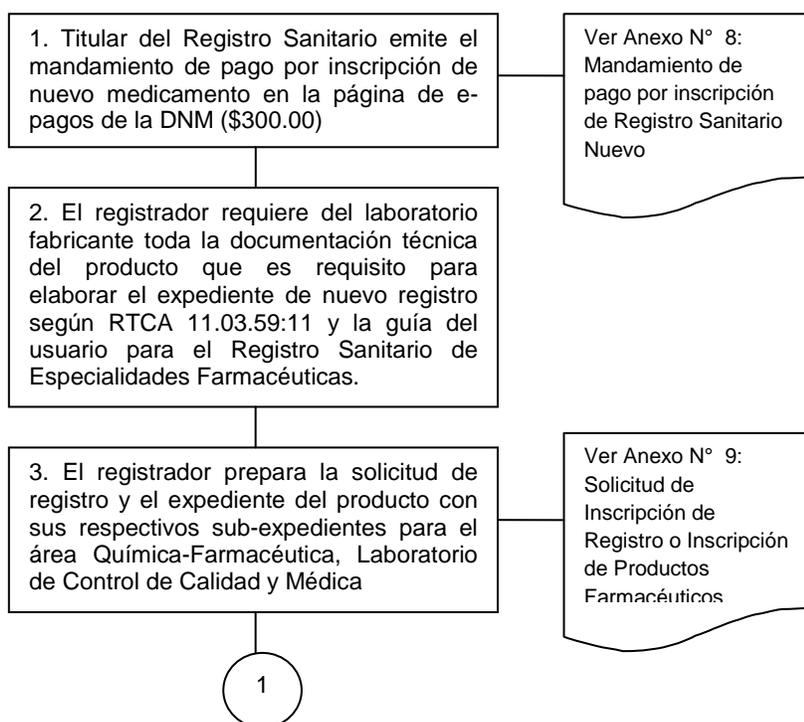


Figura N° 7. Diagrama de Flujo del proceso de Registro Sanitario.

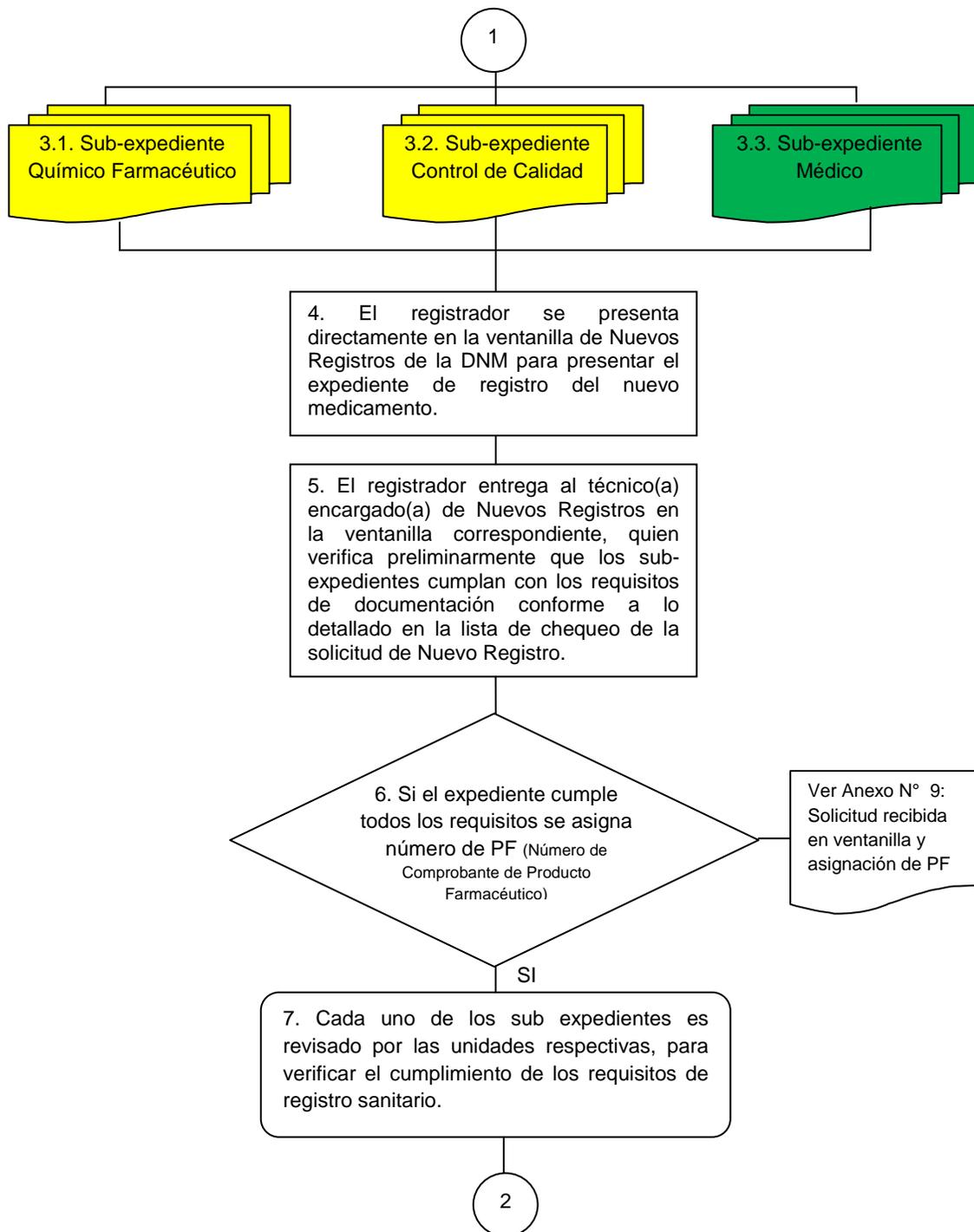


Figura N° 7. Continuación

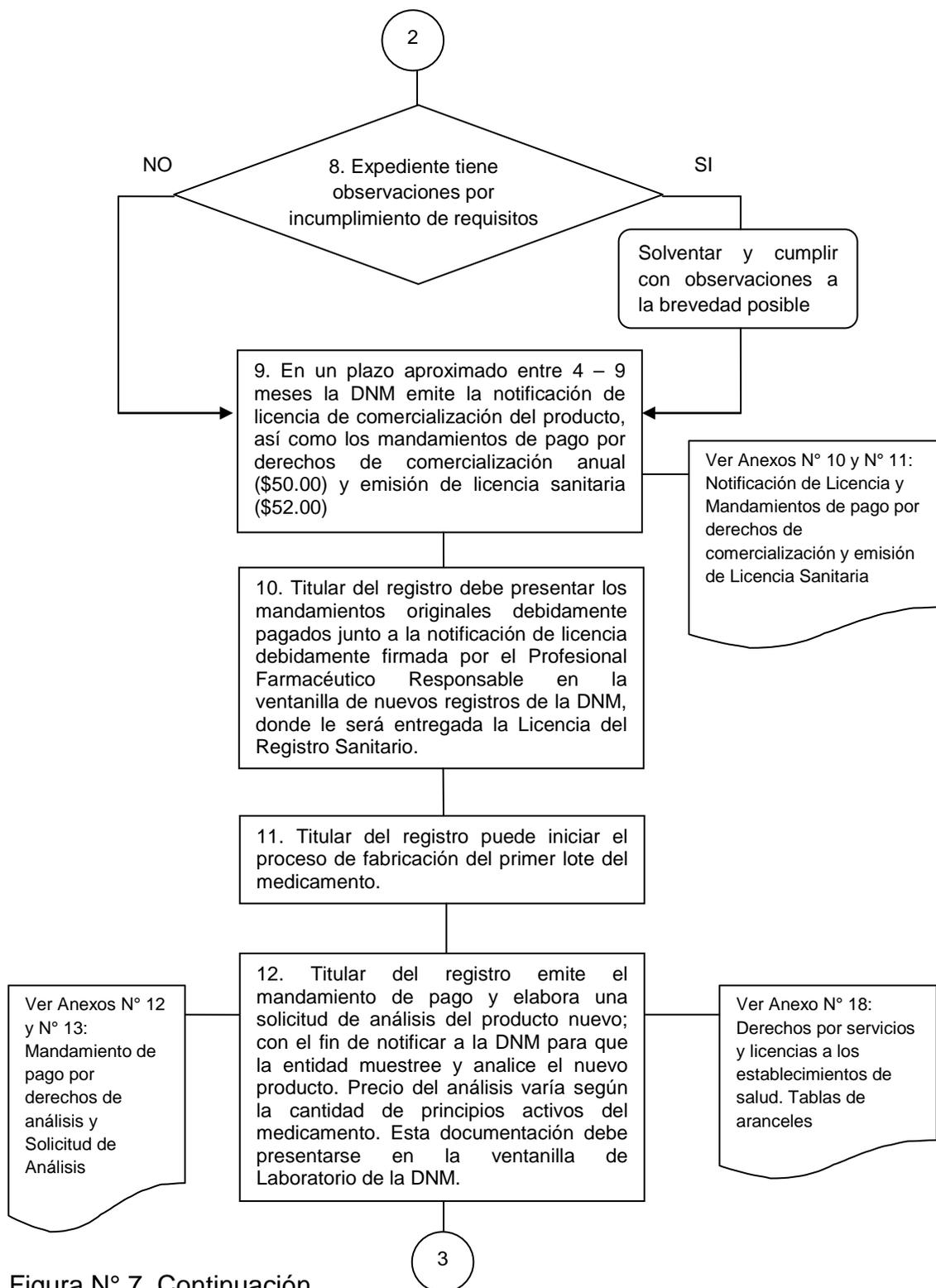
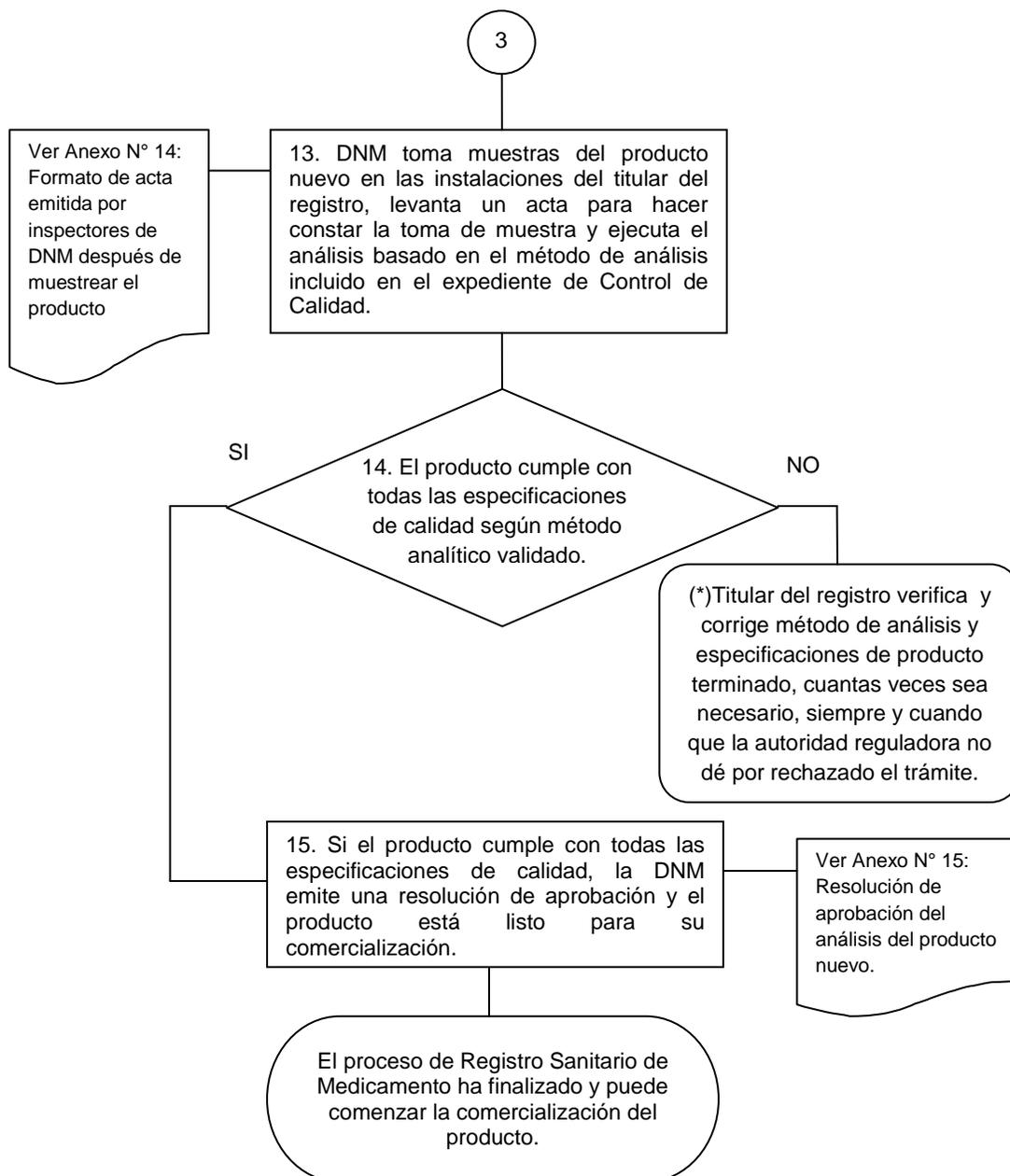


Figura N° 7. Continuación



(*) En caso de obtener Resultados No conformes, la DNM se reserva el derecho de cancelar el trámite de Registro y proceder a la destrucción del lote muestreado y al inicio de una Auditoría de Calidad, si lo estima conveniente.

Figura N° 7. Continuación

5.4. Desarrollo de un modelo de expediente para el registro sanitario que cumpla con los requisitos para un medicamento elaborado por un laboratorio farmacéutico nacional.

El expediente de registro sanitario está conformado por tres sub expedientes, divididos en áreas técnicas y que se complementan entre sí respecto a la información técnica del medicamento a registrar, los tres sub expedientes son:

- Sub expediente Químico Farmacéutico
- Sub expediente de Control de Calidad
- Sub expediente Médico.

5.4.1. El Sub- Expediente Químico Farmacéutico debe presentarse en un fólter tamaño oficio de color amarillo, debidamente identificado al frente de la carpeta con una etiqueta que contiene la siguiente información: nombre comercial del producto, concentración del (los) principio(s) activo(s), forma farmacéutica, nombre del (los) principio(s) activo(s), nombre de Sub Expediente Químico Farmacéutico, nombre del Titular del registro, nombre del laboratorio fabricante, nombre del profesional farmacéutico responsable y nombre del apoderado legal. Deberá colocarse un fástener en la parte del frente de la carpeta a manera que si se van a agregando nuevos folios (páginas) deberán irse colocando al final del expediente, para llevar un histórico cronológico del producto. El orden de la documentación es la descrita en el formulario de Inscripción de Registros Sanitarios y las páginas deberán foliarse una por una correlativamente, para hacer referencia a dicha numeración en el formulario de inscripción. (Ver Anexo N° 17. Figuras explicativas del expediente de registro)

El sub-expediente Químico Farmacéutico debe:

- a. Estar debidamente identificado con su respectiva etiqueta al frente de la carpeta que contiene la documentación subsiguiente.

- b. Formula cuali-cuantitativa por unidad de dosis en original, firmada y sellada por el Profesional Responsable.
- c. Especificaciones físico-químicas del producto terminado.
- d. Informe del Estudio de Estabilidad del medicamento y su respectiva conclusión.
- e. Monografía Química del Principio Activo.
- f. Etiquetas de empaque primario y secundario en original o sus proyectos de arte. (Incluir una breve descripción de los materiales de empaque, presentaciones comerciales a registrar que servirá como información complementaria).
- g. Información farmacológica del medicamento.

A continuación se presenta un modelo de sub-expediente químico farmacéutico donde se describe detalladamente la información que se debe colocar en cada requisito documental.

a. ETIQUETA DEL SUB-EXPEDIENTE:

Identifica la carpeta que contiene el Sub-expediente Químico Farmacéutico por la parte del frente. (Ver Figura N° 8):

NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO®
Concentración por Unidad de dosis
FORMA FARMACÉUTICA

NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO
Concentración por Unidad de dosis

SUB EXPEDIENTE QUÍMICO FARMACÉUTICO

Nombre del Titular:
Fabricante:
Profesional Responsable:
Apoderado Legal:

Figura N° 8. Contenido de la etiqueta que identifica el sub-expediente Químico Farmacéutico.

La información técnica del producto podrá estar impresa en papel membretado del titular del registro, sin embargo, esto queda al criterio del Profesional Responsable, así mismo se colocará en cada hoja del expediente un encabezado que contiene el Nombre comercial del producto, nombre del principio activo, concentración por unidad de dosis y forma farmacéutica.

b. FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Según el RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, se debe presentar la fórmula cuantitativa y cualitativa completa del producto por unidad de dosis. Se debe presentar en original, firmada y sellada por el profesional responsable del laboratorio fabricante o titular del producto.

Además declarar lo siguiente:

- Todos los componentes del medicamento deben ser descritos con su denominación común o genérica internacionalmente aceptada y no deben presentarse con siglas ni abreviaciones, las unidades deben estar dadas según el Sistema Internacional (SI). En caso de principios activos en forma de sales, ésteres u otros, se deberá declarar la cantidad equivalente de la molécula a la que se refiere la dosis terapéutica.
- Composición del sistema de liberación para los productos de liberación modificada.
- Composición cualitativa de las cápsulas vacías.
- Composición cualitativa de las tintas de impresión en las cápsulas, grageas y tabletas recubiertas.

- Declaración cualitativa de los disolventes orgánicos clase 2 ó 3, utilizados en el proceso de fabricación.
- No se permitirá el registro de medicamentos que utilicen disolventes orgánicos Clase 1. NOTA: Los disolventes orgánicos mencionados en el párrafo anterior son los establecidos en USP a partir de la edición 31.
- Los excesos de principios activos utilizados en la fabricación.
- En el caso de cremas y ungüentos, la concentración debe expresarse por cada gramo, 100 g o en porcentaje. Las lociones, colirios, suspensiones tópicas e infusiones parenterales deben expresar su concentración por mL, 100 mL o en porcentaje.

c. ESPECIFICACIONES FÍSICO-QUÍMICAS DE PRODUCTO TERMINADO

Por definición del Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Verificación de la Calidad; las especificaciones de un producto es la descripción de los requisitos que debe satisfacer el material inicial, el material de empaque y los productos intermedios, a granel y terminados. Dichos requisitos incluyen características organolépticas y propiedades físicas, químicas, microbiológicas y biológicas. ⁽¹⁰⁾

Cada laboratorio fabricante deberá definir las especificaciones de su producto terminado, sin embargo el reglamento establece las pruebas indicadas como parámetros para evaluar la calidad por cada forma farmacéutica y estas se realizarán cuando apliquen, de acuerdo a las especificaciones individuales de cada producto según lo indiquen las farmacopeas oficiales o lo declarado por el fabricante o el titular en el registro sanitario.

En el expediente de registro se pueden presentar en el formato propio de cada laboratorio o se puede colocar únicamente una tabla que detalle cada especificación con su parámetro. Esta hoja deberá ir firmada por el farmacéutico analista o en el encargado del laboratorio de control de calidad del establecimiento.

d. INFORME Y CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD REAL DEL MEDICAMENTO. (11)

Se debe incluir una conclusión que detalle por medio de un resumen los resultados presentados en las tablas del protocolo de estabilidad; con el objetivo de facilitar la información al técnico evaluador, la información a incluir en la conclusión debe coincidir con la que se detalla en las tablas de resultados y puede incluir los siguientes datos:

Cuadro N° 6. Información a colocar en el informe de Estudio de Estabilidad del producto.

| | |
|-------------------------|---|
| Nombre del Producto: | Nombre Comercial, Concentración y Forma Farmacéutica |
| Principio Activo: | Nombre del Principio Activo y Concentración |
| Tiempo de estudio: | N° de meses que abarca el estudio y que define la vida útil |
| Lotes: | Colocar los tres números de lotes con que se realizó el estudio |
| Laboratorio Fabricante: | Nombre del Laboratorio Fabricante |
| Material de Empaque: | Colocar una descripción del material de empaque primario y secundario |

Puede redactar una conclusión del estudio de estabilidad, tomar como ejemplo el siguiente párrafo:

De acuerdo a la metodología analítica desarrollada se controlaron los siguientes parámetros: (Enlistar las especificaciones evaluadas al producto terminado).

Estos controles se realizaron en los 3 lotes anteriormente detallados y basados en los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad realizados bajo las condiciones experimentales correspondientes a la zona climática (Zona IV), en la que este producto se mantuvo inicialmente durante 6 meses (180 días) en una estufa de estabilidad a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y Humedad Relativa de $75\% \pm 5\%$, conservándose sus características iniciales por lo que se alargó el estudio a 36 meses (3 años) en condiciones reales de estantería a temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y Humedad Relativa de $65\% \pm 5\%$, por lo tanto, se considera adecuado un período de validez comprobado (vida útil) de 36 meses (3 años) y almacenar a una temperatura no mayor de 30°C .

Incluir el nombre y firma del Químico Analista o Jefe de Control de Calidad del laboratorio donde se realizó el estudio.

e. MONOGRAFÍA QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO

Incluir información técnica de los libros oficiales aceptados por el RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, que detallen las características del principio activo; esta es información complementaria que no está detallada en el Reglamento Técnico ya que puede ser incluida dentro de la monografía de producto terminado pero si es un requisito de la Guía del Usuario de Registros. Se puede sustituir por una fotocopia de la monografía de libros oficiales siempre y cuando se encuentre en idioma español o su debida traducción.

La información mínima necesaria para una monografía de principios activos es la siguiente: ⁽¹³⁾

- Nombre:
- Numero CAS:
- Nomenclatura IUPAC:
- Clasificación Farmacológica:
- Formula Molecular:
- Formula Estructural:
- Peso Molecular:
- Código ATC:
- Uso:
- Descripción:
- Solubilidad:
- Bibliografía:

f. DESCRIPCIÓN Y CAPACIDAD DEL ENVASE Y MATERIAL DE EMPAQUE EN QUE SE COMERCIALIZARÁ EL PRODUCTO:

Acá se incluye una descripción de los materiales de empaque primario y secundario que se utilizarán para la comercialización del producto, así como una descripción de las presentaciones comerciales a registrar, servirá como información técnica complementaria a los proyectos de arte o muestras de empaque que se colocarán en el expediente.

Empaque Primario: Colocar una descripción de los materiales de empaque primario a utilizar, contenido y capacidad si es necesario incluir el sistema envase-cierre.

Empaque Secundario: Colocar una descripción de los materiales de empaque secundario a utilizar, contenido y capacidad.

Presentación Comercial: Colocar una descripción de las presentaciones comerciales a registrar.

g. PROYECTOS DE EMPAQUE (PRIMARIO Y SECUNDARIO)

El requisito 7.9 del RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, hace referencia a las etiquetas del envase/empaque primario, secundario e inserto en original o sus proyectos, estos deberán ser impresos a todo color y deberán cumplir con los requisitos conforme al RTCA 11.01.02:04 Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente, en donde se describe detalladamente la información mínima requerida en los empaques primario y secundario según la forma farmacéutica a registrar.

En esta sección solo se incluye información de las condiciones generales de etiquetado:

El etiquetado o rotulado no debe desaparecer bajo condiciones de manipulación normales, ser fácilmente legible a simple vista y estar redactado en idioma español. Sin embargo, podrá redactarse a la vez en otros idiomas pero la información debe ser esencialmente la misma.

Las etiquetas podrán ser de papel o de cualquier otro material que pueda ser adherido a los envases o empaques o bien de impresión permanente sobre los mismos; siempre y cuando este proceso de impresión no altere la integridad del envase o empaque sobre el cual se realiza dicha impresión.

La impresión de las etiquetas que se adhieran al envase o empaque, podrán estar en el reverso de las mismas, siempre que sean claramente visibles y legibles a través del envase o empaque con su contenido.

La concentración de vitaminas, enzimas y antibióticos, deberá expresarse en Unidades Internacionales (UI) o en unidades del Sistema Internacional (SI).

Si el producto se va a comercializar sin el envase o empaque secundario, el etiquetado del envase o empaque primario debe cumplir con todos los requisitos indicados para el envase o empaque secundario; tal como lo establece el RTCA 11.01.02:04 Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano.

h. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA DEL MEDICAMENTO

El numeral 7.6 del RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, brinda las características que debe contener la Monografía del producto, esta información deberá estar fundamentada en los libros oficiales y puede ser complementada con información científica que lo respalde.

La monografía debe corresponder a la forma farmacéutica que se está registrando y debe contener la siguiente información:

- Denominación común o genérica internacionalmente aceptada y concentración del medicamento.
- Forma farmacéutica.
- Estructura, nombre químico del principio activo o en su defecto adjuntar la ficha técnica que declare esta información.
- Farmacología clínica.
- Indicaciones.

- Contraindicaciones.
- Precauciones y advertencias.
- Interacciones.
- Efectos adversos.
- Dosis y administración.
- Recomendación en caso de sobredosificación según el perfil toxicológico.
- Abuso y adicción.
- Fecha de revisión de la monografía.
- Lista de referencias bibliográficas completas.
- Categoría terapéutica según Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC), en el subgrupo farmacológico versión actualizada.

5.4.2. El Sub- Expediente de Laboratorio de Control de Calidad debe presentarse en un folder tamaño oficio de color amarillo, debidamente identificado al frente con una etiqueta que contiene la siguiente información: nombre comercial del producto, concentración del (los) principio(s) activo(s), forma farmacéutica, nombre del (los) principio(s) activo(s), nombre de Sub Expediente de Control de Calidad, nombre del Titular del registro, nombre del laboratorio fabricante, nombre del profesional farmacéutico responsable y nombre del apoderado legal. Deberá colocarse un fástener en la parte del frente de la carpeta a manera que si se van a agregando nuevos folios (páginas) deberán irse colocando al final del expediente, para llevar un histórico cronológico del producto. El orden de la documentación es la descrita en el formulario de Inscripción de Registros Sanitarios y el foliado de las páginas deberá ser correlativo al último folio que se numeró en el Sub-Expediente Químico Farmacéutico. (Ver Anexo N° 17. Figuras explicativas del expediente de registro)

El sub-expediente de Laboratorio de Control de Calidad debe:

- a. Estar debidamente identificado con su respectiva etiqueta al frente de la carpeta que contiene la documentación subsiguiente.
- b. Fotocopia de la formula cuali-cuantitativa por unidad de dosis que se colocó en el sub expediente químico farmacéutico.
- c. Fotocopia de las especificaciones físico-químicas de producto terminado, tal y como se colocaron en el sub expediente químico farmacéutico.
- d. Fotocopia de la descripción de los materiales de empaque primario y secundario que se utilizarán para la comercialización del producto.
- e. Especificaciones técnicas del Material de Empaque
- f. Fotocopia de la Monografía Química del Principio Activo que se colocó en el sub expediente químico farmacéutico.
- g. Metodología Analítica del Producto Terminado, debidamente validado.

A continuación se presenta un modelo de sub-expediente de control de calidad donde se describe detalladamente la información que se debe colocar en cada requisito documental.

a. ETIQUETA:

La etiqueta identificativa de la carpeta que contiene el Sub-expediente del Laboratorio de Control de Calidad contiene la información detallada en la siguiente figura (Ver Figura N° 9):

NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO®
Concentración por Unidad de dosis
FORMA FARMACÉUTICA

NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO
Concentración por Unidad de dosis

SUB EXPEDIENTE DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD

Nombre del Titular:
Fabricante:
Profesional Responsable:
Apoderado Legal:

Figura N° 9: Contenido de la etiqueta que identifica el sub-expediente del Laboratorio de Control de Calidad.

b. FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Anexar la formula cuali-cuantitativa del producto tal y como se colocó en el sub expediente químico farmacéutico, firmada y sellada por el profesional químico farmacéutico responsable.

c. ESPECIFICACIONES FÍSICO-QUÍMICAS DE PRODUCTO TERMINADO

Anexar una fotocopia de las especificaciones físico-químicas de producto terminado que se colocaron en el sub expediente químico farmacéutico.

d. DESCRIPCIÓN Y CAPACIDAD DEL ENVASE Y MATERIAL DE EMPAQUE EN QUE SE COMERCIALIZARÁ EL PRODUCTO

Incluir una fotocopia de la descripción de los materiales de empaque primario y secundario que se utilizarán para la comercialización del producto, así como

una descripción de las presentaciones comerciales a registrar, servirá como información técnica complementaria a los proyectos de arte o muestras de empaque que se colocarán en el expediente.

Empaque Primario: Colocar una descripción de los materiales de empaque primario a utilizar, contenido y capacidad si es necesario incluir el sistema envase-cierre.

Empaque Secundario: Colocar una descripción de los materiales de empaque secundario a utilizar, contenido y capacidad.

Presentación Comercial: Colocar una descripción de las presentaciones comerciales a registrar.

e. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS DEL MATERIAL DE EMPAQUE

Podrá presentar un documento en formato propio del laboratorio fabricante donde incluya las especificaciones del material de empaque primario y secundario del producto, deberán coincidir con las que se colocaron en los Estudios de Estabilidad.

Si no se cuenta con un documento propio del fabricante del medicamento, podrá anexar una fotocopia de las especificaciones brindadas por el proveedor del material de envase y/o empaque.

f. MONOGRAFÍA QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO

Anexar la monografía química del Principio Activo tal y como se colocó en el sub expediente químico farmacéutico.

g. MÉTODO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO

El numeral 7.7 del RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario hace referencia a los Métodos de Análisis del producto terminado, estos deberán estar validados según lo requerido por el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos y se deberá adjuntar el informe de validación correspondiente.

5.4.3. **El Sub- Expediente Médico** debe presentarse en un fólder tamaño oficio de color verde, debidamente identificado al frente con una etiqueta que contiene la siguiente información: nombre comercial del producto, concentración del (los) principio(s) activo(s), forma farmacéutica, nombre del (los) principio(s) activo(s), nombre de Sub Expediente Médico, nombre del Titular del registro, nombre del laboratorio fabricante, nombre del profesional farmacéutico responsable y nombre del apoderado legal. Deberá colocarse un fástener en la parte del frente de la carpeta a manera que si se van a agregando nuevos folios (páginas) deberán irse colocando al final del expediente, para llevar un histórico cronológico del producto. El orden de la documentación es la descrita en el formulario de Inscripción de Registros Sanitarios y el foliado de las páginas deberá ser correlativo al último folio que se numeró en el Sub-Expediente de Control de Calidad. (Ver Anexo N° 17. Figuras explicativas del expediente de registro)

El sub-expediente Médico debe:

- a. Estar debidamente identificado con su respectiva etiqueta al frente de la carpeta que contiene la documentación subsiguiente.
- b. Inserto o Instructivo del medicamento.
- c. Proyectos de arte del empaque primario y secundario.

d. Monografía clínica del medicamento (Información Farmacológica)

a. ETIQUETA:

La etiqueta identificativa de la carpeta que contiene el Sub-expediente Médico contiene la información detallada en la siguiente figura (Ver Figura N° 10):

NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO®
Concentración por Unidad de dosis
FORMA FARMACÉUTICA

NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO
Concentración por Unidad de dosis

SUB EXPEDIENTE MÉDICO

Nombre del Titular:
Fabricante:
Profesional Responsable:
Apoderado Legal:

Figura N° 10: Contenido de la etiqueta que identifica el sub-expediente Médico

b. INSERTO O INSTRUCTIVO DEL PRODUCTO

Se puede presentar el proyecto de arte del instructivo o prospecto informativo que se incluye en los empaques o como un documento en formato Word que contenga la misma información farmacológica del medicamento, este debe contener como mínimo los datos necesarios para el uso seguro y eficaz del medicamento que lo contiene, según RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.

c. PROYECTOS DE EMPAQUE (PRIMARIO Y SECUNDARIO)

Se deben presentar las mismas impresiones a colores de los proyectos de arte de empaques de todas las presentaciones comerciales que se inscriban tal cual se colocaron en el Sub Expediente Químico Farmacéutico. Debe llevar la descripción de los pantones y medidas utilizadas.

d. MONOGRAFÍA CLÍNICA DEL MEDICAMENTO (INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA)

Toda monografía debe corresponder a la forma farmacéutica del medicamento a registrar, sin embargo, podrá incluir otras presentaciones o concentraciones siempre que se incluya la que se está registrando se podrá colocar una copia de la información que se incluyó en el sub expediente Químico Farmacéutico. El numeral 7.6 del RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, brinda las características que debe contener la Monografía del producto, esta información deberá estar fundamentada en los libros oficiales y puede ser complementada con información científica que lo respalde. Deberá contener la siguiente información:

- Denominación común o genérica internacionalmente aceptada y concentración del medicamento.
- Forma farmacéutica.
- Estructura, nombre químico del principio activo o en su defecto adjuntar la ficha técnica que declare esta información.
- Farmacología clínica.
- Indicaciones.
- Contraindicaciones.
- Precauciones y advertencias.

- Interacciones.
- Efectos adversos.
- Dosis y administración.
- Recomendación en caso de sobredosificación según el perfil toxicológico.
- Abuso y adicción.
- Fecha de revisión de la monografía.
- Lista de referencias bibliográficas completas.
- Categoría terapéutica según Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC), en el subgrupo farmacológico versión actualizada.
- Forma de preparación si aplica

5.5. Expediente de Registro Sanitario de un Medicamento de Fabricación Nacional.

A continuación se presenta un modelo de expediente de registro sanitario, que detalla los tres sub-expedientes con ejemplos reales de documentación técnica que sustentan la información de un medicamento de forma farmacéutica sólida; fabricado en un laboratorio nacional, por motivos de confidencialidad en algunos de los formatos se omiten los resultados analíticos del producto.

NIFUX[®] 200 mg TABLETA

NIFUROXAZIDA
200.00 mg

**SUB EXPEDIENTE QUÍMICO
FARMACÉUTICO**

Nombre del Titular: Laboratorios de El Salvador, S.A. de C.V.

Fabricante: Laboratorios de El Salvador

Profesional Responsable: Lic. Ana Verónica Guardado

Apoderado Legal: Dr. Manuel Antonio Pineda

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
NIFUX®
Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

Cada Tableta de 600 mg contiene:

Nifuroxazida 200.00 mg

Excipientes:

Almidón de Maíz 190.00 mg

Avicel pH 101 (Celulosa Microcristalina) 175.00 mg

Kollidon K-30 (Polivinilpirrolidona) 10.0 mg

Explotab (Glicolato Sódico Almidón) 10.0 mg

Talco Polvo Fino 8.00 mg

Estearato de Magnesio 7.00 mg

**Nombre, firma y sello del Profesional
Farmacéutico Responsable**

| ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO | | | |
|---|--|---|-------|
| NOMBRE DEL PRODUCTO | NIFUX 200 mg TABLETA | CÓDIGO INTERNO | 12345 |
| PROCEDIMIENTO DE MUESTREO | | PRECAUCIONES DE MANEJO Y ALMACENAMIENTO | |
| Ver Procedimiento de Referencia | | Consérvese en su envase original a temperatura no mayor de 30 °C. | |
| PERÍODO DE VIDA ÚTIL | | PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS E INSPECCIONES | |
| 3 años después de fecha de manufactura. | | Ver Procedimiento de Referencia | |
| FORMA FARMACÉUTICA | | PRESENTACIONES | |
| Tableta | | Dispensador x 200 tabletas | |
| TIPO DE ENVASE | | PROCEDIMIENTO DE MANEJO DE MUESTRA DE RETENCIÓN | |
| Empaque Primario: Blíster de PVC ámbar-aluminio de 20 micrones y tinta (full color, Cian, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485). Empaque Secundario: Dispensador x 200 Tabletillas: Foldkote base 18, Full Color, cian, yellow, magenta, black y pantone 485c, con barniz UV. | | Ver Procedimiento de Referencia | |
| LÍMITES DE ACEPTACIÓN DEL ACTIVO | | | |
| EN PROCESO | | COMO PRODUCTO TERMINADO | |
| 90.0 % - 110.0 % | | 90.0 % - 110.0 % | |
| CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO | | | |
| Descripción | Tableta circular biconvexa, color rosado con ranura a ambos lados | | |
| Peso Promedio | 600 mg ± 5% (570.0 mg - 630.0 mg) | | |
| Espesor | 4.0 mm - 5.5 mm | | |
| Dureza | 7.0 kgF - 12.0 kgF | | |
| Friabilidad | No mayor de 1.0% | | |
| Desintegración | ≤ 5 minutos | | |
| Identificación | El espectro UV-VIS de la muestra debe corresponder al del estándar | | |
| Porcentaje sobre lo rotulado de Nifuroxazida | 90 % - 110 % | | |
| mg equivalentes de Nifuroxazida | 200.0 mg/tab (180.0 mg - 220.0 mg) | | |
| Disolución de Nifuroxazida | No menos del 75.0% (Q) de la cantidad declarada de Nifuroxazida se disuelve en 60 minutos. | | |
| Recuento Total de Bacterias | < 1000 UFC/g | | |
| Recuento Total de Mohos y Levaduras | < 100 UFC/g | | |
| Referencia Bibliográfica | Método Propio | | |
| | Adaptado de Farmacopea Europea Ed. 5.0 | | |
| ESPECIFICACIÓN VIGENTE DESDE: | | | |
| FECHA DE PRÓXIMA REVISIÓN: | | | |
| Elaborado por: | | fecha: | |
| Revisado por: | | fecha: | |
| Autorizado por: | | fecha: | |

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD REAL

Nombre del producto: **NIFUX 200 mg TABLETA**
 Concentración: **Cada Tableta contiene:** Nifuroxazida 200.0 mg. Excipientes: Almidón de Maíz 190.00 mg, Avicel pH 101 (Celulosa Microcristalina) 175.00 mg, Kollidon K-30 (Polivinilpirrolidona) 10.00 mg, Explotab (Glicolato Sódico Almidón) 10.00 mg, Talco Polvo Fino 8.00 mg, Estearato de Magnesio 7.00 mg

Forma farmacéutica: **TABLETAS**
 No. de lote piloto analizado: **NFX 1**
 Tamaño de lote (Kg): **1.0 kg**
 Fecha de fabricación: **Febrero/2011**
 Fecha de inicio del estudio: **Febrero/2011**
 Fecha de finalización del estudio: **Febrero/2014**
 Temperatura: **30°C ± 2°C**
 Humedad relativa: **65 ± 5%**
 Periodo de validez propuesto: **36 meses**
 Condiciones de almacenamiento: **Consérvese en su envase original a temperatura no mayor de 30° C**
 Nombre del fabricante y país a donde se realizó el estudio: **Laboratorios de El Salvador S.A. de C.V., El Salvador, Centro América**

TIPO Y CARACTERISTICAS DE EMPAQUE
Empaque primario:
 Blíster de PVC ámbar-aluminio de 20 micrones y tinta (full color, Cyan, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485c).
Empaque Secundario:
 Dispensador x 200 Tabletas: Foldkote base 18, Full Color, Cyan, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485c, con barniz UV

| PARAMETROS ANALIZADOS | ESPECIFICACIÓN | RESULTADOS DE ANALISIS | | | | | | | | |
|--|---|------------------------|---------|---------|-------------|----------|----------|------------|----------|--|
| | | PRIMER AÑO | | | SEGUNDO AÑO | | | TERCER AÑO | | |
| | | 0 meses | 3 meses | 6 meses | 9 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses | 36 meses | |
| Apariencia | Tableta circular biconvexa, color rosado con ranura a ambos lados. | | | | | | | | | |
| Peso Promedio | 600.0 mg ± 5% (570.0 mg - 630.0 mg) | | | | | | | | | |
| Dureza | 7.0 kgF - 12.0 kgF | | | | | | | | | |
| Espesor | 4.0 mm - 5.5 mm | | | | | | | | | |
| Friabilidad | No mayor de 1.0% | | | | | | | | | |
| Tiempo de Desintegración | No mayor de 5 minutos | | | | | | | | | |
| Identificación de Nifuroxazida | El espectro UV-VIS de la muestra debe corresponder al del estándar | | | | | | | | | |
| Porcentaje sobre lo rotulado de Nifuroxazida | 90 % - 110 % | | | | | | | | | |
| mg equivalentes de Nifuroxazida | 200.0 mg/tab (180.0 mg - 220.0 mg) | | | | | | | | | |
| Disolución de Nifuroxazida | No menos del 75.0% (Q) de la cantidad declarada de Nifuroxazida se disuelve en 60 minutos | | | | | | | | | |
| Recuento total de Bacterias | < 1000 UFC/g | | | | | | | | | |
| Recuento Total de Mohos y Levaduras | < 100 UFC/g | | | | | | | | | |

Referencia bibliográfica: Método Adaptado Phr. Eur. 5.0

Conclusiones: De acuerdo a los resultados obtenidos se le puede asignar al producto un periodo de validez comprobado de 36 meses conservando el producto en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

NOTA: Las determinaciones realizadas en el Estudio de Estabilidad están basadas en la monografía Oficial de la Materia Prima (como método adaptado): Nifuroxazida

Firma Analista de Estabilidades

Firma Gerente de Aseguramiento de Calidad

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD REAL

Nombre del producto: **NIFUX 200 mg TABLETA**
 Concentración: **Cada Tableta contiene:** Nifuroxazida 200.0 mg. Excipientes: Almidón de Maíz 190.00 mg, Avicel pH 101 (Celulosa Microcristalina) 175.00 mg, Kollidon K-30 (Polivinilpirrolidona) 10.00 mg, Explotab (Glicolato Sódico Almidón) 10.00 mg, Talco Polvo Fino 8.00 mg, Estearato de Magnesio 7.00 mg

Forma farmacéutica: **TABLETAS**
 No. de lote piloto analizado: **NFX 3**
 Tamaño de lote (Kg): **1.0 kg**
 Fecha de fabricación: **Febrero/2011**
 Fecha de inicio del estudio: **Febrero/2011**
 Fecha de finalización del estudio: **Febrero/2014**
 Temperatura: **30°C ± 2°C**
 Humedad relativa: **65 ± 5%**
 Período de validez propuesto: **36 meses**
 Condiciones de almacenamiento: **Consérvese en su envase original a temperatura no mayor de 30° C**
 Nombre del fabricante y país a donde se realizó el estudio: **Laboratorios de El Salvador S.A. de C.V., El Salvador, Centro América**

TIPO Y CARACTERÍSTICAS DE EMPAQUE
Empaque primario:
 Blíster de PVC ámbar-aluminio de 20 micrones y tinta (full color, Cyan, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485c).
Empaque Secundario:
 Dispensador x 200 Tabletas: Foldkote base 18, Full Color, Cyan, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485c, con barniz UV

| PARAMETROS ANALIZADOS | ESPECIFICACIÓN | RESULTADOS DE ANALISIS | | | | | | | |
|--|---|------------------------|---------|---------|---------|-------------|----------|------------|----------|
| | | PRIMER AÑO | | | | SEGUNDO AÑO | | TERCER AÑO | |
| | | 0 meses | 3 meses | 6 meses | 9 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses | 36 meses |
| Apariencia | Tableta circular biconvexa, color rosado con ranura a ambos lados. | | | | | | | | |
| Peso Promedio | 600.0 mg ± 5% (570.0 mg - 630.0 mg) | | | | | | | | |
| Dureza | 7.0 kgF - 12.0 kgF | | | | | | | | |
| Espesor | 4.0 mm - 5.5 mm | | | | | | | | |
| Friabilidad | No mayor de 1.0% | | | | | | | | |
| Tiempo de Desintegración | No mayor de 5 minutos | | | | | | | | |
| Identificación de Nifuroxazida | El espectro UV-VIS de la muestra debe corresponder al del estándar | | | | | | | | |
| Porcentaje sobre lo rotulado de Nifuroxazida | 90 % - 110 % | | | | | | | | |
| mg equivalentes de Nifuroxazida | 200.0 mg/tab (180.0 mg - 220.0 mg) | | | | | | | | |
| Disolución de Nifuroxazida | No menos del 75.0% (Q) de la cantidad declarada de Nifuroxazida se disuelve en 60 minutos | | | | | | | | |
| Recuento total de Bacterias | < 1000 UFC/g | | | | | | | | |
| Recuento Total de Mohos y Levaduras | < 100 UFC/g | | | | | | | | |

Referencia bibliográfica: Método Adaptado Phr. Eur. 5.0

Conclusiones: De acuerdo a los resultados obtenidos se le puede asignar al producto un periodo de validez comprobado de 36 meses conservando el producto en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

NOTA: Las determinaciones realizadas en el Estudio de Estabilidad están basadas en la monografía Oficial de la Materia Prima (como método adaptado): Nifuroxazida

 Jefe de Control de Calidad

 Gerente de Aseguramiento de Calidad

PROTOCOLO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD REAL

Nombre del producto: **NIFUX 200 mg TABLETA**
 Concentración: **Cada Tableta contiene:** Nifuroxazida 200.0 mg. Excipientes: Almidón de Maíz 190.00 mg, Avicel pH 101 (Celulosa Microcristalina) 175.00 mg, Kollidon K-30 (Polivinilpirrolidona) 10.00 mg, Explotab (Glicolato Sódico Almidón) 10.00 mg, Talco Polvo Fino 8.00 mg, Estearato de Magnesio 7.00 mg

Forma farmacéutica: **TABLETAS**
 No. de lote piloto analizado: NFX 2
 Tamaño de lote (Kg): 1.0 kg
 Fecha de fabricación: Febrero/2011
 Fecha de inicio del estudio: Febrero/2011
 Fecha de finalización del estudio: Febrero/2014
 Temperatura: 30°C ± 2°C
 Humedad relativa: 65 ± 5%
 Periodo de validez propuesto: 36 meses
 Condiciones de almacenamiento: Consérvese en su envase original a temperatura no mayor de 30° C
 Nombre del fabricante y país a donde se realizó el estudio: Laboratorios de El Salvador S.A. de C.V., El Salvador, Centro América

TIPO Y CARACTERISTICAS DE EMPAQUE
Empaque primario: Blíster de PVC ámbar-aluminio de 20 micrones y tinta (full color, Cyan, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485c).
Empaque Secundario: Dispensador x 200 Tabletas: Foldkote base 18, Full Color, Cyan, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485c, con barniz UV

| PARAMETROS ANALIZADOS | ESPECIFICACIÓN | RESULTADOS DE ANALISIS | | | | | | | | |
|--|---|------------------------|---------|---------|-------------|----------|----------|------------|----------|--|
| | | PRIMER AÑO | | | SEGUNDO AÑO | | | TERCER AÑO | | |
| | | 0 meses | 3 meses | 6 meses | 9 meses | 12 meses | 18 meses | 24 meses | 36 meses | |
| Apariencia | Tableta circular biconvexa, color rosado con ranura a ambos lados. | | | | | | | | | |
| Peso Promedio | 600.0 mg ± 5% (570.0 mg - 630.0 mg) | | | | | | | | | |
| Dureza | 7.0 kgF - 12.0 kgF | | | | | | | | | |
| Espesor | 4.0 mm - 5.5 mm | | | | | | | | | |
| Friabilidad | No mayor de 1.0% | | | | | | | | | |
| Tiempo de Desintegración | No mayor de 5 minutos | | | | | | | | | |
| Identificación de Nifuroxazida | El espectro UV-VIS de la muestra debe corresponder al del estándar | | | | | | | | | |
| Porcentaje sobre lo rotulado de Nifuroxazida | 90 % - 110 % | | | | | | | | | |
| mg equivalentes de Nifuroxazida | 200.0 mg/tab (180.0 mg - 220.0 mg) | | | | | | | | | |
| Disolución de Nifuroxazida | No menos del 75.0% (Q) de la cantidad declarada de Nifuroxazida se disuelve en 60 minutos | | | | | | | | | |
| Recuento total de Bacterias | < 1000 UFC/g | | | | | | | | | |
| Recuento Total de Mohos y Levaduras | < 100 UFC/g | | | | | | | | | |

Referencia bibliográfica: Método Adaptado Phr. Eur. 5.0

Conclusiones: De acuerdo a los resultados obtenidos se le puede asignar al producto un periodo de validez comprobado de 36 meses conservando el producto en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.

NOTA: Las determinaciones realizadas en el Estudio de Estabilidad están basadas en la monografía Oficial de la Materia Prima (como método adaptado): Nifuroxazida

Firma Analista de Estabilidades

Firma Gerente de Aseguramiento de Calidad

CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD REAL DEL PRODUCTO
NIFUX[®]
Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

| | |
|-------------------------|--|
| Nombre del Producto: | Nifux 200 mg Tableta |
| Principio Activo: | Nifuroxazida 200.00 mg |
| Tiempo de estudio: | 36 meses (3 años) |
| Lotes: | NFX-1 NFX -2 NFX -3 |
| Laboratorio Fabricante: | Laboratorios de El Salvador, S.A. de C.V |
| Material de Empaque: | <u>Empaque Primario:</u> Blíster de PVC ámbar-aluminio de 20 micrones y tinta (full color, Cian, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485c) <u>Empaque Secundario:</u> Dispensador por 200 tabletas en Foldkote base 18, (full color, Cian, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485c) con barniz UV. |

De acuerdo a la metodología analítica desarrollada se controlaron los siguientes parámetros: Apariencia del producto, Peso Promedio, Dureza, Friabilidad, Tiempo de Desintegración, Disolución del Principio Activo, Contenido de Principio Activo y Determinación Microbiológica

Estos controles se realizaron en los 3 lotes anteriormente detallados y basados en los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad realizados bajo las condiciones experimentales correspondientes a la zona climática (Zona IV), en la que este producto se mantuvo inicialmente durante 6 meses (180 días) en una estufa de estabilidad a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y Humedad Relativa de $75\% \pm 5\%$, conservándose sus características iniciales por lo que se alargó el estudio a 36 meses (3 años) en condiciones reales de estantería a temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y Humedad Relativa de $65\% \pm 5\%$, por lo tanto, se considera adecuado un período de validez comprobado (vida útil) de **36 meses (3 años)** y almacenar en su empaque original a una temperatura no mayor de 30°C .

Nombre y firma del Químico Analista o
Jefe de Control de Calidad

MONOGRAFÍA QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO
NIFUX®
Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

NOMBRE: NIFUROXAZIDA

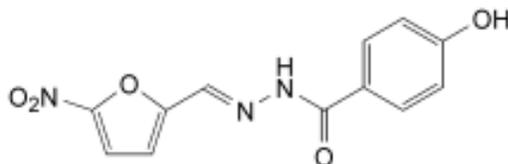
NUMERO CAS: 965-52-6

NOMENCLATURA IUPAC: 4-Hydroxy-*N'*[(5-nitrofurán-2-yl)methylene]benzohidrazida

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA: Antiséptico Intestinal

FORMULA MOLECULAR: C₁₂H₉N₃O₅

FORMULA ESTRUCTURAL:



PESO MOLECULAR: 275.2 g/mol

CODIGO ATC: A07AX03 Otros Anti infecciosos Intestinales, Antidiarreico

USO: Nifuroxazida es un antiséptico intestinal con acción antibacteriana local. Es usado para las infecciones intestinales si tiene resistencia a los antibióticos. Indicado para el tratamiento de la diarrea aguda y subaguda de origen bacteriano. La nitrofurano reductasa (presente en los microorganismos sensibles) permite la conversión de la Nifuroxazida a su metabolito activo.

No se absorbe a ningún nivel del tracto gastrointestinal.

DESCRIPCION: Polvo cristalino, color amarillo brillante.

SOLUBILIDAD: Prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en Cloruro de Metileno.

BIBLIOGRAFÍA:

- Farmacopea Europea, Edición 5.0, European Pharmacopoeia 5.0, Páginas 2099-2100.
- Martindale, Thirty-fifth edition, The Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press 2007, RPS publishing, Pag. 274

**DESCRIPCIÓN Y CAPACIDAD DEL ENVASE Y MATERIAL DE EMPAQUE
EN QUE SE COMERCIALIZARÁ EL PRODUCTO**

NIFUX®

Nifuroxazida 200 mg

TABLETA

EMPAQUE PRIMARIO: Blíster de PVC ámbar y aluminio de 20 micrones impreso con tinta (full color, Cian, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485) conteniendo la información impresa del producto y logo correspondiente. Conteniendo 20 tabletas.

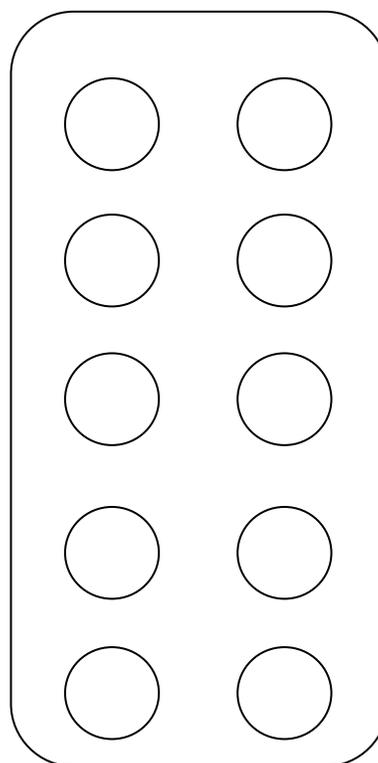
EMPAQUE SECUNDARIO: Dispensador por 200 tabletas: Foldkote base 18 (full color, Cian, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485), con barniz UV. Conteniendo 200 tabletas.

PRESENTACIÓN COMERCIAL: Caja Dispensador x 200 tabletas
(Conteniendo 20 blíster x 10 tabletas)

PROYECTOS DE ARTE DE ENVASE Y EMPAQUE
NIFUX®
 Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

EMPAQUE PRIMARIO: BLÍSTER DE PVC ÁMBAR-ALUMINIO 20 MICRONES

Distribución alveolar de las tabletas en el blíster



Referencia para lectura:

NIFUX®
 Nifuroxazida 200.0 mg
 Producto Centroamericano
 hecho en El Salvador por
 Laboratorios de El Salvador
 Vía de Administración Oral

PROYECTOS DE ARTE DE ENVASE Y EMPAQUE
NIFUX®
 Nifuroxazida 200 mg
TABLETA
EMPAQUE SECUNDARIO: DISPENSADOR X 200



INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA DEL PRODUCTO
NIFUX®
 Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Nifux 200 mg Tableta

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA (CÓDIGO ATC):

Otros Anti infecciosos Intestinales, Antidiarreico. Código ATC: A07AX03

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada Tableta contiene:

| | | |
|--------------|-------|-----------|
| Nifuroxazida | | 200.00 mg |
|--------------|-------|-----------|

Excipientes:

| | | |
|-----------------|-------|-----------|
| Almidón de Maíz | | 190.00 mg |
|-----------------|-------|-----------|

| | | |
|--|-------|-----------|
| Avicel pH 101 (Celulosa Microcristalina) | | 175.00 mg |
|--|-------|-----------|

| | | |
|--------------------------------------|-------|---------|
| Kollidon K-30 (Polivinilpirrolidona) | | 10.0 mg |
|--------------------------------------|-------|---------|

| | | |
|-------------------------------------|-------|---------|
| Explotab (Glicolato Sódico Almidón) | | 10.0 mg |
|-------------------------------------|-------|---------|

| | | |
|------------------|-------|---------|
| Talco Polvo Fino | | 8.00 mg |
|------------------|-------|---------|

| | | |
|-----------------------|-------|---------|
| Estearato de Magnesio | | 7.00 mg |
|-----------------------|-------|---------|

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

NIFUX Está indicado en el tratamiento de la diarrea aguda y sub-aguda de origen bacteriano.

MECANISMO DE ACCIÓN:

NIFUX ejerce su acción a nivel local, por medio de una reducción de un nitrofurano reductasa presente en los microorganismos sensibles, este proceso permite que la Nifuroxazida produzca derivados amínicos e hidroxilamínicos que al reducirse nuevamente producen derivados nitrilos por apertura de ciclo. Estos derivados actúan produciendo ruptura en los ácidos nucleicos bacterianos y lesiones en el ADN bacteriano. Las reductasas RN1 y RN2 requieren como cofactor al dinucleótido de nicotinamida (NADH y NADTH) y su fosforilación. Las lesiones en el ADN bacteriano impiden la formación de las enzimas bacterianas implicadas en la degradación aeróbica y anaeróbica de la glucosa y del piruvato implicando una ausencia en la capacidad de generar energía y con esto se induce la muerte bacteriana.

Debido a su mecanismo de acción, NIFUX no destruye la flora bacteriana normal del intestino ni provoca resistencia cruzada.

FARMACOCINÉTICA:

Nifuroxazida es un derivado de los nitrofuranos que no se absorben a ningún nivel en el tracto gastrointestinal por lo que los únicos procesos farmacocinéticos que sufre el fármaco son llevados a cabo a nivel intestinal:

| LADME | Descripción del proceso |
|---------------------------------|--|
| Liberación del principio activo | NIFUROXAZIDA se libera de inmediato, ya que la tableta se desintegra en menos de 5 minutos, por lo que al llegar al tracto intestinal el activo se encuentra Liberado en un 100 %. |
| Absorción | NIFUROXAZIDA no se absorbe |

| | |
|-------------------------------|---|
| Distribución por el organismo | NIFUROXAZIDA no se distribuye en el organismo |
| Metabolismo o inactivación | NIFUROXAZIDA produce derivados amínicos e hidroxilamínicos que al reducirse producen derivados nitrilos por apertura de ciclo, lo cual tiene lugar en el medio intraluminal gracias a la presencia de una enzima nitrofurano reductasa presente en los microorganismos sensibles. |
| Excreción | NIFUROXAZIDA y sus derivados metabólicos son excretados en las heces, en las evacuaciones regulares del paciente. |

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA:

Caja Dispensador x 200 tabletas (conteniendo 20 blíster x 10 tabletas)

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral.

DÓSIS:

Adultos: Tomar 1 tableta 4 veces al día.

EFFECTOS ADVERSOS:

Ya que la Nifuroxazida no es absorbida por la mucosa gastrointestinal, está libre de efectos sistémicos asociados a su administración, en raros casos puede provocar dolor abdominal y vómitos.

CONTRAINDICACIONES /PRECAUCIONES:

- No se deberán ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

- Si los síntomas persisten por más de 4 días, consulte con su médico.
- Su uso está contraindicado en insuficiencia renal grave.
- No se administre en caso de hipersensibilidad a los Nitrofuranos.

PRINCIPALES INTERACCIONES:

No se conocen interacciones con otros medicamentos a la fecha.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, América Central, República Dominicana y Panamá, Edición 40, 2010, págs.496, 1022,1023.
- Martindale, Thirty-fifth edition, The Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press 2007, RPS publishing, págs.274
- <http://www.medicamentosplm.com/index.html>
- http://www.medicamentosplm.com/productos/eskapar_capsulas.html
- <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTM/20353.html>

NIFUX[®] 200 mg TABLETA

NIFUROXAZIDA

200.00 mg

**SUB EXPEDIENTE DEL
LABORATORIO DE CONTROL DE
CALIDAD**

Nombre del Titular: Laboratorios de El Salvador, S.A. de C.V.

Fabricante: Laboratorios de El Salvador

Profesional Responsable: Lic. Ana Verónica Guardado

Apoderado Legal: Dr. Manuel Antonio Pineda

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA
NIFUX®
Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

Cada Tableta de 600 mg contiene:

Nifuroxazida 200.00 mg

Excipientes:

Almidón de Maíz 190.00 mg

Avicel pH 101 (Celulosa Microcristalina) 175.00 mg

Kollidon K-30 (Polivinilpirrolidona) 10.0 mg

Explotab (Glicolato Sódico Almidón) 10.0 mg

Talco Polvo Fino 8.00 mg

Estearato de Magnesio 7.00 mg

**Nombre, firma y sello del Profesional
Farmacéutico Responsable**

| ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO | | | |
|---|--|---|-------|
| NOMBRE DEL PRODUCTO | NIFUX 200 mg TABLETA | CÓDIGO INTERNO | 12345 |
| PROCEDIMIENTO DE MUESTREO | | PRECAUCIONES DE MANEJO Y ALMACENAMIENTO | |
| Ver Procedimiento de Referencia | | Consérvese en su envase original a temperatura no mayor de 30 °C. | |
| PERÍODO DE VIDA ÚTIL | | PROCEDIMIENTO DE ANÁLISIS E INSPECCIONES | |
| 3 años después de fecha de manufactura. | | Ver Procedimiento de Referencia | |
| FORMA FARMACÉUTICA | | PRESENTACIONES | |
| Tableta | | Dispensador x 200 tabletas | |
| TIPO DE ENVASE | | PROCEDIMIENTO DE MANEJO DE MUESTRA DE RETENCIÓN | |
| Empaque Primario: Blíster de PVC ámbar-aluminio de 20 micrones y tinta (full color, Cian, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485). Empaque Secundario: Dispensador x 200 Tabletillas: Foldkote base 18, Full Color, cian, yellow, magenta, black y pantone 485c, con barniz UV. | | Ver Procedimiento de Referencia | |
| LÍMITES DE ACEPTACIÓN DEL ACTIVO | | | |
| EN PROCESO | | COMO PRODUCTO TERMINADO | |
| 90.0 % - 110.0 % | | 90.0 % - 110.0 % | |
| CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO | | | |
| Descripción | Tableta circular biconvexa, color rosado con ranura a ambos lados | | |
| Peso Promedio | 600 mg ± 5% (570.0 mg - 630.0 mg) | | |
| Espesor | 4.0 mm - 5.5 mm | | |
| Dureza | 7.0 kgF - 12.0 kgF | | |
| Friabilidad | No mayor de 1.0% | | |
| Desintegración | ≤ 5 minutos | | |
| Identificación | El espectro UV-VIS de la muestra debe corresponder al del estándar | | |
| Porcentaje sobre lo rotulado de Nifuroxazida | 90 % - 110 % | | |
| mg equivalentes de Nifuroxazida | 200.0 mg/tab (180.0 mg - 220.0 mg) | | |
| Disolución de Nifuroxazida | No menos del 75.0% (Q) de la cantidad declarada de Nifuroxazida se disuelve en 60 minutos. | | |
| Recuento Total de Bacterias | < 1000 UFC/g | | |
| Recuento Total de Mohos y Levaduras | < 100 UFC/g | | |
| Referencia Bibliográfica | Método Propio | | |
| | Adaptado de Farmacopea Europea Ed. 5.0 | | |
| ESPECIFICACIÓN VIGENTE DESDE: | | | |
| FECHA DE PRÓXIMA REVISIÓN: | | | |
| Elaborado por: | | fecha: | |
| Revisado por: | | fecha: | |
| Autorizado por: | | fecha: | |

**DESCRIPCIÓN Y CAPACIDAD DEL ENVASE Y MATERIAL DE EMPAQUE
EN QUE SE COMERCIALIZARÁ EL PRODUCTO**

NIFUX®

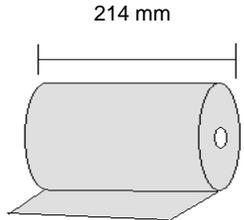
Nifuroxazida 200 mg

TABLETA

EMPAQUE PRIMARIO: Blíster de PVC ámbar y aluminio de 20 micrones impreso con tinta (full color, Cian, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485) conteniendo la información impresa del producto y logo correspondiente. Conteniendo 20 tabletas.

EMPAQUE SECUNDARIO: Dispensador por 200 tabletas: Foldkote base 18 (full color, Cian, Yellow, Magenta, Black y Pantone 485), con barniz UV. Conteniendo 200 tabletas.

PRESENTACIÓN COMERCIAL: Caja Dispensador x 200 tabletas
(Conteniendo 20 blíster x 10 tabletas)

| ESPECIFICACION DE MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE | | | |
|--|--|---|---------------|
| MATERIAL: | LAMINA P.V.C.AMBAR | CODIGO: | |
| FABRICANTE/PROVEEDORES APROBADOS: | | | |
| Referirse al listado de proveedores Aprobados. | | | |
| ESPECIFICACIONES FISICAS | | | |
| Tipo de Polímero | PVC (polivinil cloruro) |  <p>214 mm</p> | |
| Espesor: | 250 micras | | |
| Ancho: | 214 mm | | |
| Color : | Ámbar | | |
| Diámetro Interior del core: | 76 ± 2.0 mm | | |
| DETERMINACIONES FISICAS | | ESPECIFICACION | |
| Determinaciones Físicas | Clasificación | Limite de Aceptación | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y PRECAUCIONES | | | |
| Almacenar en contenedores bien cerrados, correctamente identificados. Colocar sobre tarimas. | | | |
| REFERENCIA BIBLIOGRAFICA | | | |
| Artes Internos Procedimiento de muestreo y clasificación de defectos. | | | |
| PROCEDIMIENTO DE MUESTREO | | | |
| PROCEDIMIENTO PARA MUESTREO, APROBACION O RECHAZO DE MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE | | | |
| CANTIDAD REQUERIDA PARA MUESTRA DE RETENCION | | | |
| 100 cm de largo de muestra. | | | |
| VIGENTE DESDE: | | PROXIMA REVISION | |
| | | Firma: | Fecha: |
| Elaborado por: | <i>Inspector de Material de envase y empaque</i> | | |
| Revisado por: | <i>Jefe de Control de Calidad</i> | | |
| Autorizado por: | <i>Gerente de Aseguramiento de Calidad</i> | | |

| ESPECIFICACION DE MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE | | | |
|---|--|-----------------------------|---------------|
| MATERIAL: | NIFUX TABLETA CAJA X 200 | CODIGO: | |
| FABRICANTE/PROVEEDORES APROBADOS: | | | |
| Referirse al listado de proveedores aprobados. | | | |
| ESPECIFICACIONES FISICAS | | | |
| Descripción del material: | Caja de Foldkote base 18, impresión a una cara, full color, cian, yellow, magenta, black, pantone 485C, con barniz UV, pegado, troquelado, sisado. | | |
| Medidas: | 180 x 100mm (7.1 x 3.9") | | |
| Colores : | Pantone 485C, y Cian , Yellow, Magenta, Black | | |
| DETERMINACIONES FISICAS | | ESPECIFICACION | |
| Determinaciones Físicas | Clasificación | Limite de Aceptación | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y PRECAUCIONES | | | |
| Proteger de la humedad y luz solar directa, a Temperatura no mayor a 30°C. Almacenar sobre Tarimas correctamente identificados, colocar una muestra del empaque en el exterior del bulto. | | | |
| REFERENCIA BIBLIOGRAFICA | | | |
| Artes Internos Procedimiento de muestreo y clasificación de defectos. | | | |
| PROCEDIMIENTO DE MUESTREO | | | |
| PROCEDIMIENTO PARA MUESTREO, APROBACION O RECHAZO DE MATERIALES DE ENVASE Y EMPAQUE | | | |
| CANTIDAD REQUERIDA PARA MUESTRA DE RETENCION | | | |
| 3 unidades. | | | |
| VIGENTE DESDE: | | PROXIMA REVISION | |
| | | Firma: | Fecha: |
| Elaborado por: | <i>Inspector de Material de envase y empaque</i> | | |
| Revisado por: | <i>Jefe de Control de Calidad</i> | | |
| Autorizado por: | <i>Gerente de Aseguramiento de Calidad</i> | | |

MONOGRAFÍA QUÍMICA DEL PRINCIPIO ACTIVO
NIFUX[®]
Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

NOMBRE: NIFUROXAZIDA

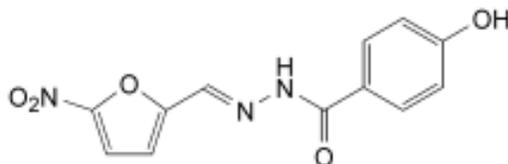
NUMERO CAS: 965-52-6

NOMENCLATURA IUPAC: 4-Hydroxy-*N'*-(5-nitrofurán-2-yl)methylene]benzohidrazida

CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA: Antiséptico Intestinal

FORMULA MOLECULAR: C₁₂H₉N₃O₅

FORMULA ESTRUCTURAL:



PESO MOLECULAR: 275.2 g/mol

CODIGO ATC: A07AX03 Otros Anti infecciosos Intestinales, Antidiarreico

USO: Nifuroxazida es un antiséptico intestinal con acción antibacteriana local. Es usado para las infecciones intestinales si tiene resistencia a los antibióticos. Indicado para el tratamiento de la diarrea aguda y subaguda de origen bacteriano. La nitrofurano reductasa (presente en los microorganismos sensibles) permite la conversión de la Nifuroxazida a su metabolito activo.

No se absorbe a ningún nivel del tracto gastrointestinal.

DESCRIPCION: Polvo cristalino, color amarillo brillante.

SOLUBILIDAD: Prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en Cloruro de Metileno.

BIBLIOGRAFÍA:

- Farmacopea Europea, Edición 5.0, European Pharmacopoeia 5.0, Páginas 2099-2100.
- Martindale, Thirty-fifth edition, The Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press 2007, RPS publishing, Pag. 274

METODO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO
NIFUX®
Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

MÉTODO: Valoración, Microbiológico

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA: Método propio del fabricante

MATERIALES:

- Enlistar en esta parte los materiales y cristalería a utilizar durante todo el proceso de análisis.

EQUIPO:

- Detallar el nombre de todos los equipos e instrumentos a utilizar.

REACTIVOS:

- Enlistar el nombre de todos los reactivos y su respectiva concentración a utilizar.

DETERMINACIONES FÍSICAS (Según normas USP):

Descripción: Tableta circular biconvexa, color rosado, con ranura a ambos lados.

Peso promedio: 600 mg \pm 5% (570 mg – 630 mg)

Espesor: 4.0 mm – 5.5 mm

Dureza: 7.0 kgF – 12.0 kgF

Friabilidad: No mayor de 1.0%

Desintegración: \leq 5 minutos

DETERMINACIONES QUÍMICAS:

Uniformidad de unidad de dosificación: se realiza por Variación de Peso de acuerdo al procedimiento para determinar el contenido de Nifuroxazida, el cual, debe cumplir del 90.0% al 110.0% sobre lo rotulado.

El contenido de Nifuroxazida es no menos que 90.0% y no más que 110.0% sobre lo rotulado.

ENSAYO DE NIFUROXAZIDA**Condiciones Espectrofotométricas**

Método: Espectrofotómetro UV-VIS

Longitud de Onda:

Celda:

Blanco:

Preparación del Estándar:

Describir el procedimiento de preparación de la solución de Estándar de Referencia, solvente y su cascada de dilución.

| | |
|-------------------------------|----------------|
| Solvente | |
| X mg de Nifuroxazida ER ----- | X mL [X µg/mL] |
| | Solvente |
| X mL ----- | X mL [X µg/mL] |

Preparación de la Muestra:

Describir el procedimiento de preparación de la solución muestra de producto terminado, solvente y su cascada de dilución.

$$\begin{array}{r}
 \text{X mg de Muestra} \quad \text{Solvente} \\
 \text{-----} \quad \text{X mL [X } \mu\text{g/mL]} \\
 \\
 \text{X mL} \quad \text{Solvente} \\
 \text{-----} \quad \text{X mL [X } \mu\text{g/mL]} \\
 :
 \end{array}$$

Cálculo:

$$\text{mg/Tab} = \text{Amx} \times \frac{\text{Concentración del St.} \times \text{FD}}{\text{Ast}} \frac{\text{P}}{\text{Pmx}}$$

Donde:

Amx = Absorbancia de la muestra

Ast = Absorbancia del estándar

Cst = Concentración del estándar en $\mu\text{g/mL}$

FD = Factor de dilución

P = Peso promedio de las 20 tabletas en mg

Pmx = Peso de la muestra en mg

DISOLUCIÓN DE NIFUROXAZIDA

Medio de disolución:

Aparato: II (Paleta); 100 rpm

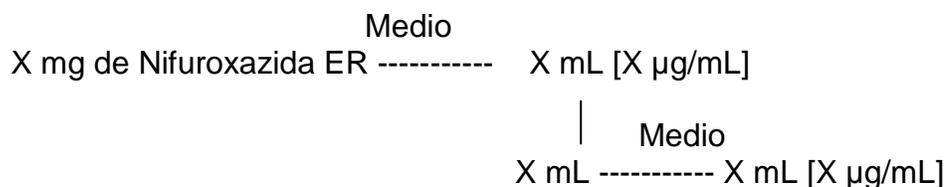
Tiempo: 60 minutos

Tolerancia: no menos que Q = 75% de Nifuroxazida se disuelve en 60 minutos.

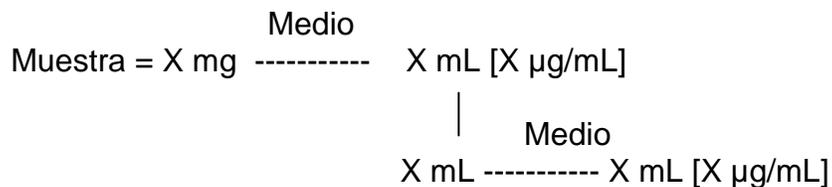
Preparación de los reactivos

Describir detalladamente la preparación de cada uno de los reactivos a utilizar.

Preparación del Estándar: Describir el procedimiento de preparación de la solución de Estándar de Referencia, medio y su cascada de dilución.



Preparación de la muestra: Describir el procedimiento de preparación de la solución muestra de producto terminado, medio, tiempo de disolución y su cascada de dilución.



Condiciones Espectrofotométricas

Método: Espectrofotómetro UV-VIS

Longitud de Onda:

Celda:

Blanco:

Cálculo:

$$\text{mg/Tab} = \text{Amx} \times \frac{\text{Concentración del St.}}{\text{Ast}} \times \text{FD} \frac{\text{P}}{\text{Pmx}}$$

Donde:

Amx = Absorbancia de la muestra

- Ast = Absorbancia del estándar
Cst = Concentración del estándar en $\mu\text{g/mL}$
FD = Factor de dilución
P = Peso promedio de las 6 tabletas en mg
Pmx = Peso de la muestra en mg

Precauciones y cuidados en la preparación del estándar y las muestras;

- Adicionar cuidadosamente el medio por las paredes del balón para evitar espuma al momento del aforo.
- No agitar bruscamente las muestras para evitar la formación de espuma.
- Respetar el tiempo de agitación del estándar
- Proteger de la luz directa todas las muestras para evitar la degradación del principio activo.

VALIDACIÓN DEL METODO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO
NIFUX®
Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

Objetivo: Validar la metodología analítica para el principio activo Nifuroxazida utilizada por Laboratorios de El Salvador para la fabricación de Nifux 200 mg Tabletas; como metodología analítica para determinar la potencia de este principio activo se utilizara espectrofotometría UV. Se aplicarán los parámetros de validación señalados en Farmacopea de los Estados Unidos de América USP 36 sobre los requisitos de Validación de Procedimientos Farmacopéicos Capitulo <1225>, y Validación o Verificación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos según el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA vigente; para verificar el método utilizado por Laboratorios de El Salvador en el análisis químico de Nifuroxazida.

Alcance: La presente Validación del método analítico es para cuantificar los principios activos Nifuroxazida en el producto Nifux 200 mg Tabletas y para proporcionar un alto grado de confianza, seguridad en el método y calidad en los resultados; aplicados también a las pruebas de desempeño del producto. El método analítico demostrara además confiabilidad en los resultados obtenidos al cuantificar el principio activo desde una concentración mínima conocida a una concentración mayor en este protocolo, cubriendo todas las exigencias de las Autoridades Sanitarias Nacionales e Internacionales según la normativa vigente.

Responsabilidad: Es responsabilidad del Analista de Producto Terminado encargado del protocolo, realizar la prueba analítica correspondiente al estudio de validación o verificación, realizar los cálculos correspondientes y registrar todos los resultados obtenidos.

Es responsabilidad del Coordinador de validaciones Analíticas corroborar los resultados obtenidos y verificar que los parámetros en evaluación cumplan con los requerimientos oficiales.

DOCUMENTOS DE REFERENCIA

Calibración

Procedimiento general de calidad: Mantenimiento y Calibración.

MATERIALES Y EQUIPOS

Según método analítico utilizado en la determinación Química, ejemplo: UV-VIS, HPLC, CROMATOGRAFIA DE GASES, ABSORCION ATOMICA, etc.

PROCEDIMIENTO

A) EJECUCIÓN

Entre los factores críticos que pudieran afectar la técnica analítica que se desea validar se encuentra el tiempo de reacción, calibración del equipo y todas aquellas variables incidentes en el sistema de calidad y pruebas requeridas por el siguiente cuadro:

| Características de Desempeño Analítico | Categoría I | Categoría II | | Categoría III | Categoría IV |
|---|-------------|---------------------------|----------------------|---------------|--------------|
| | | Análisis Cuantitativos | Prueba de Límites | | |
| Exactitud | Sí | Sí | * | * | No |
| Precisión | Sí | Sí | No | Sí | No |
| Especificidad | Sí | Sí | Sí | * | Sí |
| Límite de Detección | No | Sí | Sí | * | No |
| Límite de Cuantificación | No | Sí | No | * | No |
| Linealidad | Sí | Sí | No | * | No |
| Intervalo | Sí | Sí | * | * | No |

* Puede requerirse, dependiendo de la naturaleza de la prueba específica.

Para la validación del método analítico se consideraran los siguientes parámetros:

EXACTITUD

Es la proximidad entre los resultados de la prueba obtenidos mediante ese procedimiento y el valor verdadero. Corresponde a la diferencia entre el valor obtenido y el valor verdadero. Se utilizan expresiones estadísticas para determinar si el factor concentración tiene alguna influencia en los resultados. El valor obtenido no deberá ser mayor al valor tabulado (2%).

PRECISIÓN

Es el grado de concordancia entre los resultados de pruebas individuales cuando se aplica el procedimiento repetidamente a múltiples muestreos de una muestra homogénea. Se expresa como Desviación Estándar o Desviación Estándar Relativa (Coeficiente de Variación) de una serie de mediciones. Puede ser una medida del grado de repetibilidad o reproducibilidad del procedimiento analítico a condiciones normales de operación. Se evaluará en términos de repetibilidad y precisión intermedia. El valor obtenido no deberá ser mayor a valor tabulado (2%).

La precisión intermedia (también conocida como tolerancia o fortaleza) expresa la variación dentro de un laboratorio, por ejemplo en diferentes días, con diferentes analistas, o con equipo diferente dentro del mismo laboratorio.

ROBUSTEZ

Capacidad del método analítico de mantener su desempeño al presentarse variaciones pequeñas pero deliberadas, en los parámetros normales de operación del método y provee una indicación de su aptitud durante condiciones normales de uso. La robustez puede determinarse durante la etapa de desarrollo del procedimiento analítico.

LINEALIDAD E INTERVALO

La linealidad de un procedimiento es su capacidad para obtener resultados de prueba que sean proporcionales, ya sea directamente, o por medio de una transformación matemática bien definida, a la concentración de analito en muestras de un intervalo dado; se refiere a la linealidad de la relación entre la concentración y la medida de su valoración. Se refiere a la proporcionalidad de la concentración del analito y su respuesta. Se aplica para su evaluación el test de linealidad y el test de proporcionalidad. La pendiente deberá ser mayor a 0. Intervalo es la amplitud entre las concentraciones inferior y superior del analito (incluyendo estos niveles) en la cual se puede determinar al analito con un nivel adecuado de precisión, exactitud y linealidad utilizando el procedimiento según se describe por escrito.

ESPECIFICIDAD

Los documentos de ICH definen especificidad como la capacidad de evaluar de manera inequívoca el analito en presencia de aquellos componentes cuya presencia resulta previsible, tales como impurezas, productos de degradación y componentes de la matriz. La especificidad asegura que la señal medida con el método analítico procede únicamente de la sustancia por analizar sin interferencias de excipientes, vehículos, productos de degradación y/o impurezas.

PRINCIPIO DEL METODO ANALITICO UTILIZADO EN LA DETERMINACION QUIMICA.

COMPOSICION QUIMICA DEL PRODUCTO FARMACEUTICO SEGÚN FORMA FARMACEUTICA.

GENERALES DE PRINCIPIO ACTIVO

- PRINCIPIO ACTIVO (DCI)
- NUMERO CAS
- DESCRIPCION
- SOLUBILIDAD

REACTIVOS A UTILIZAR**VALIDACIÓN DE PRINCIPIO ACTIVO****B) EVALUACION****PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR PARAMETRO ESPECIFICIDAD**

- Preparación de Estándar de Referencia
- Preparación de Solución Placebo
- Preparación de Analito en estudio
- CRITERIO DE ACEPTACION

PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR PARAMETRO LINEALIDAD

- REALIZAR PRUEBAS POR TRIPLICADO A CINCO CONCENTRACIONES DIFERENTES; A 50%, 75%, 100%,125%,150% DEL ACTIVO, PARA EL ESTANDAR
- Preparación del Analito en Estudio
- Realizar esta prueba por triplicado
- EQUIVALENTE A 100% DEL ANALITO EN ESTUDIO

PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR PARAMETRO PRECISION

- Deberá ser realizado por diferentes analistas y en días diferentes.
- Preparación de la Solución Estándar de Referencia
- Preparar 10 Soluciones Estándar

- Preparación de analitos en estudio
- Preparar 10 Soluciones Muestra

PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR PARAMETRO EXACTITUD

- Elaborar analitos con excipientes a diferentes concentraciones de acuerdo a la siguiente metodología y realizar por triplicado
- Preparación de muestras
- Preparación de Estándar
- DETERMINAR LA CONCENTRACION DEL ANALITO EN ESTUDIO SEGÚN ESPECIFICACIONES DE METODO ANALITICO

C) EVALUACION

RESULTADOS OBTENIDOS EN CADA UNO DE LOS PARAMETROS DE VALIDACION

- LINEALIDAD
- PRECISION
- EXACTITUD

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

1. LINEALIDAD

| 1.C ESTADISTICAS DE LA REGRESION | |
|---|--|
| Coeficiente de correlación | |
| Coeficiente de determinación | |
| Observaciones | |

$S^2_{y/x}$:

$(\%Teo - \%Prom)^2$

Pendiente

CV

CONCLUSION: Por los resultados obtenidos se concluye que el método analítico es lineal.

2. PRECISION

REPETIBILIDAD

Coefficiente de Variación Estimado más alto (%):

REPRODUCIBILIDAD: PRECISION INTERMEDIA

Coefficiente de Variación Global (%):

CONCLUSION: Por los resultados obtenidos se concluye que el método analítico es preciso

3. EXACTITUD

VARIABILIDAD COMO COEFICIENTE DE VARIACION

Prueba t para comparar la recuperación observada con la esperada

| Parámetro | Recup Obs | Recup Esperada |
|--------------------|-----------|----------------|
| Media | | |
| Varianza | | |
| Observaciones | | |
| Grados de Libertad | | |
| t calculado | | |
| t tabulado | | |

INFORME DE VALIDACIÓN DEL METODO ANALITICO

Fecha de Inicio del Estudio

Fecha de finalización del Estudio

Observaciones efectuadas

Problemas identificados

Integración de información reunida

CUMPLIMIENTO DE ESPECIFICACIONES PARA NIFUX 200 mg TABLETAS

- Según la especificación de cada factor se concluye que el principio activo Nifuroxazida cumple con los diferentes factores requeridos para la validación:

FACTOR DE ESPECIFICIDAD

Criterio: Ninguna señal deberá interferir en la señal del o los analitos en estudio.

Resultado: No existe ninguna señal diferente que interviene en la señal del analito.

FACTOR DE LINEALIDAD

Criterio: La pendiente de los datos obtenidos deberá ser mayor a valor cero (0).

Resultado: La pendiente es mayor a valor cero (0) por lo tanto hay linealidad.

FACTOR DE PRECISIÓN

Criterio: El valor obtenido no deberá ser mayor a 2%

Resultado:

FACTOR DE EXACTITUD

Criterio: El valor obtenido no deberá ser mayor a 2%

Resultado:

CONCLUSIONES: De acuerdo a los resultados obtenidos y la comprobación de los parámetros de validación se concluye que el método analítico para la determinación de Nifuroxazida en Nifux Tabletas, sometidas a ensayo de cuantificación está Validado. Los resultados obtenidos avalan la utilización del método para el análisis de Nifuroxazida en Nifux Tabletas.

NIFUX[®] 200 mg TABLETA

NIFUROXAZIDA

200.00 mg

SUB EXPEDIENTE MÉDICO

Nombre del Titular: Laboratorios de El Salvador, S.A. de C.V.

Fabricante: Laboratorios de El Salvador

Profesional Responsable: Lic. Ana Verónica Guardado

Apoderado Legal: Dr. Manuel Antonio Pineda

INSTRUCTIVO DEL PRODUCTO
NIFUX[®]
Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

FORMULA:

Cada tableta contiene:

Nifuroxazida 200.0 mg

Excipientes c.s.

INDICACIONES:

NIFUX[®] está indicado en el tratamiento de la diarrea aguda y sub-aguda de origen bacteriano, por lo que puede ser indicado en casos de cólera y gastroenteritis. NIFUX[®] es un agente anti infeccioso intestinal de amplio espectro estrictamente de acción local.

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA:

NIFUX[®] ejerce su acción a nivel local, por medio de una reducción de un nitrofurano reductasa presente en los microorganismos sensibles, este proceso permite que la Nifuroxazida produzca derivados amínicos e hidroxilamínicos que al reducirse nuevamente producen derivados nitrilos por apertura de ciclo. Estos derivados actúan produciendo ruptura de los Ácidos nucleicos bacterianos y lesiones en el ADN bacteriano. Las reductasas RN1 y RN2 requieren como cofactor al dinucleótido de nicotinamida (NADH y NADTH) y su fosforilación. Las lesiones en el ADN bacteriano impiden la formación de las enzimas bacterianas implicadas en la degradación aeróbica y anaeróbica de la glucosa y del piruvato implicando una ausencia en la capacidad de generar energía y con esto se induce la muerte bacteriana, Nifuroxazida y sus metabolitos se eliminan por las heces en las evacuaciones regulares.

Debido a su mecanismo de acción, NIFUX[®] no destruye la flora bacteriana normal del intestino ni provoca resistencia cruzada.

PRINCIPALES INTERACCIONES:

No se conocen interacciones con otros medicamentos a la fecha.

EFFECTOS ADVERSOS:

Ya que la Nifuroxazida no es absorbida por la mucosa gastrointestinal, está libre de efectos sistémicos asociados a su administración, en raros casos puede provocar dolor abdominal y vómitos.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral**DOSIS:**

Adultos y niños mayores de 6 años: 1 tableta 4 veces al día.

Si no mejora en 4 días, consulte a su médico.

Producto medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en su envase original, a temperatura no mayor de 30°C.

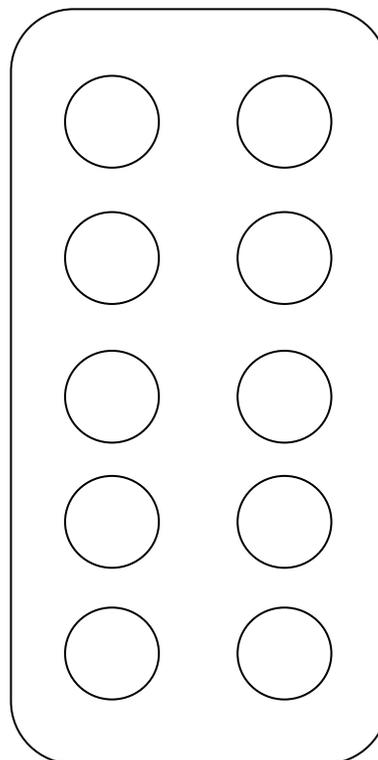
PRESENTACIÓN COMERCIAL:

Caja Dispensador x 200 tabletas (conteniendo 20 blíster x 10 tabletas)

PROYECTOS DE ARTE DE ENVASE Y EMPAQUE
NIFUX®
 Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

EMPAQUE PRIMARIO: BLÍSTER DE PVC ÁMBAR-ALUMINIO 20 MICRONES

Distribución alveolar de las tabletas en el blíster



Referencia para lectura:

NIFUX®

Nifuroxazida 200.0 mg
 Producto Centroamericano
 hecho en El Salvador por
 Laboratorios de El Salvador
 Vía de Administración Oral

PROYECTOS DE ARTE DE ENVASE Y EMPAQUE
NIFUX®
 Nifuroxazida 200 mg
TABLETA
 EMPAQUE SECUNDARIO: DISPENSADOR X 200 TABLETAS



INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA DEL PRODUCTO
NIFUX®
 Nifuroxazida 200 mg
TABLETA

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Nifux 200 mg Tableta

CLASIFICACIÓN TERAPÉUTICA (CÓDIGO ATC):

Otros Anti infecciosos Intestinales, Antidiarreico. Código ATC: A07AX03

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada Tableta contiene:

| | | |
|--------------|-------|-----------|
| Nifuroxazida | | 200.00 mg |
|--------------|-------|-----------|

Excipientes:

| | | |
|-----------------|-------|-----------|
| Almidón de Maíz | | 190.00 mg |
|-----------------|-------|-----------|

| | | |
|--|-------|-----------|
| Avicel pH 101 (Celulosa Microcristalina) | | 175.00 mg |
|--|-------|-----------|

| | | |
|--------------------------------------|-------|---------|
| Kollidon K-30 (Polivinilpirrolidona) | | 10.0 mg |
|--------------------------------------|-------|---------|

| | | |
|-------------------------------------|-------|---------|
| Explotab (Glicolato Sódico Almidón) | | 10.0 mg |
|-------------------------------------|-------|---------|

| | | |
|------------------|-------|---------|
| Talco Polvo Fino | | 8.00 mg |
|------------------|-------|---------|

| | | |
|-----------------------|-------|---------|
| Estearato de Magnesio | | 7.00 mg |
|-----------------------|-------|---------|

FORMA FARMACÉUTICA:

Tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

NIFUX Está indicado en el tratamiento de la diarrea aguda y sub-aguda de origen bacteriano.

MECANISMO DE ACCIÓN:

NIFUX ejerce su acción a nivel local, por medio de una reducción de un nitrofurano reductasa presente en los microorganismos sensibles, este proceso permite que la Nifuroxazida produzca derivados amínicos e hidroxilamínicos que al reducirse nuevamente producen derivados nitrilos por apertura de ciclo. Estos derivados actúan produciendo ruptura en los ácidos nucleicos bacterianos y lesiones en el ADN bacteriano. Las reductasas RN1 y RN2 requieren como cofactor al dinucleótido de nicotinamida (NADH y NADTH) y su fosforilación. Las lesiones en el ADN bacteriano impiden la formación de las enzimas bacterianas implicadas en la degradación aeróbica y anaeróbica de la glucosa y del piruvato implicando una ausencia en la capacidad de generar energía y con esto se induce la muerte bacteriana.

Debido a su mecanismo de acción, NIFUX no destruye la flora bacteriana normal del intestino ni provoca resistencia cruzada.

FARMACOCINÉTICA:

Nifuroxazida es un derivado de los nitrofuranos que no se absorben a ningún nivel en el tracto gastrointestinal por lo que los únicos procesos farmacocinéticos que sufre el fármaco son llevados a cabo a nivel intestinal:

| LADME | Descripción del proceso |
|---------------------------------|--|
| Liberación del principio activo | NIFUROXAZIDA se libera de inmediato, ya que la tableta se desintegra en menos de 5 minutos, por lo que al llegar al tracto intestinal el activo se encuentra Liberado en un 100 %. |
| Absorción | NIFUROXAZIDA no se absorbe |

| | |
|-------------------------------|---|
| Distribución por el organismo | NIFUROXAZIDA no se distribuye en el organismo |
| Metabolismo o inactivación | NIFUROXAZIDA produce derivados amínicos e hidroxilamínicos que al reducirse producen derivados nitrilos por apertura de ciclo, lo cual tiene lugar en el medio intraluminal gracias a la presencia de una enzima nitrofurano reductasa presente en los microorganismos sensibles. |
| Excreción | NIFUROXAZIDA y sus derivados metabólicos son excretados en las heces, en las evacuaciones regulares del paciente. |

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA:

Caja Dispensador x 200 tabletas (conteniendo 20 blíster x 10 tabletas)

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Oral.

DÓISIS:

Adultos: Tomar 1 tableta 4 veces al día.

EFFECTOS ADVERSOS:

Ya que la Nifuroxazida no es absorbida por la mucosa gastrointestinal, está libre de efectos sistémicos asociados a su administración, en raros casos puede provocar dolor abdominal y vómitos.

CONTRAINDICACIONES /PRECAUCIONES:

- No se deberán ingerir bebidas alcohólicas durante el tratamiento.

- Si los síntomas persisten por más de 4 días, consulte con su médico.
- Su uso está contraindicado en insuficiencia renal grave.
- No se administre en caso de hipersensibilidad a los Nitrofuranos.

PRINCIPALES INTERACCIONES:

No se conocen interacciones con otros medicamentos a la fecha.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, América Central, República Dominicana y Panamá, Edición 40, 2010, págs.496, 1022,1023.
- Martindale, Thirty-fifth edition, The Complete Drug Reference, Pharmaceutical Press 2007, RPS publishing, págs.274
- <http://www.medicamentosplm.com/index.html>
- http://www.medicamentosplm.com/productos/eskapar_capsulas.html
- <http://www.medicamentos.com.mx/DocHTML/20353.html>

CAPÍTULO VI
DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.0 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

- 6.1. Al realizar la recopilación de las normativas regulatorias vigentes que describen expresamente los requisitos para realizar un registro sanitario de medicamentos para uso humano, se advirtió la necesidad del estudio de otras reglamentaciones técnicas relacionadas, es decir, para cumplir los requisitos que exige el RTCA de registros, se deben evaluar otros reglamentos que describen a detalle los requisitos para documentación técnica de calidad, estabilidad, validaciones y etiquetado de medicamentos, así como el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.

- 6.2. Al presentar un expediente para el registro de un medicamento nuevo ante la Autoridad Reguladora y posterior a su evaluación técnica; si toda la información cumple con los requisitos de registro, la entidad emite una Licencia de Fabricación y asigna su respectivo número de registro sanitario, lo que le da la potestad al titular del registro de fabricar su primer lote a nivel industrial con miras a ser comercializado en el futuro, pero antes, tiene la obligación por ley, de notificar a la Autoridad Reguladora de la fabricación del lote 1, para su muestreo y análisis de calidad, en ese momento el titular hace la entrega de las muestras requeridas por la DNM, un certificado de análisis de producto terminado, una muestra del estándar de referencia del (los) principio(s) activo(s) del medicamento y un certificado de análisis de dicha materia prima.

- 6.3. Con la obtención preliminar de la Licencia de Fabricación, el titular puede realizar los trámites de reconocimiento mutuo del registro sanitario del medicamento en los países de la región centroamericana que pertenecen al grupo comercial CA-4 (Guatemala, Honduras y Nicaragua).

Sin embargo, el producto podrá ser puesto a disposición de los pacientes hasta que se haya obtenido el resultado de aprobación del análisis de la muestra del lote 1, por parte del laboratorio de control de calidad de la Autoridad Reguladora.

- 6.4. El tiempo de validez del registro sanitario obtenido es de 5 años, a partir de la fecha en que es aprobado. Durante ese período, las estabilidades del medicamento pueden actualizarse ante la Autoridad Reguladora dependiendo del estudio que se presentó en el expediente para el registro, es decir, si se presentó una Estabilidad Acelerada bajo condiciones controladas de almacenamiento con resultados conformes, el producto tendrá un período de vida útil tentativo no mayor a dos años, el cual, podrá ampliarse si se continúa con el Estudio de Estabilidad Real en el tiempo. Si el titular del registro ha llevado a cabo estudios de Estabilidad Real, bajo condiciones normales de almacenamiento antes de llevar a cabo el registro sanitario, este puede presentar los resultados conformes del estudio a largo plazo, por lo que al producto se le asignará un período de vida útil comprobado de acuerdo a los resultados de los estudios de estabilidad real que el titular incluya en el expediente. En el expediente de ejemplo presentado en esta investigación se anexaron los protocolos de Estudio de Estabilidad Real del producto desarrollado a 36 meses comprobando que el producto cumple con las especificaciones dadas durante todo ese período, con ello, el titular del registro puede comprobar a la Autoridad Reguladora que el producto tiene un periodo de vida útil comprobado de 36 meses y ese es el mismo que es autorizado en la licencia de registro sanitario.
- 6.5. Los formatos utilizados para la documentación técnica de control de calidad, estabilidades, validaciones y monografía química, no están

estipulados en normativas oficiales, únicamente el contenido mínimo de información que esta documentación debe contener. Los formatos internos de cada laboratorio fabricante y de análisis pueden estar sujetos a procedimientos estándar de operación o a políticas de elaboración de documentación interna de cada laboratorio. Para presentar los documentos que se anexaron al expediente de registro se debió tomar en cuenta los requerimientos de los reglamentos técnicos para que todos los documentos cumplan con el contenido mínimo necesario para el cumplimiento de los mismos. Una fuente básica de consulta para la elaboración de documentación es el RTCA 11.03.42:07 de Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, en donde se describen las pautas básicas del contenido de la documentación técnica.

- 6.6. El ejemplo de expediente de registro, es acorde al expediente de un medicamento que fue registrado realmente ante la autoridad reguladora de El Salvador, fue adaptado para que sirva como herramienta pedagógica y se omitieron datos de resultados de análisis por motivos de confidencialidad de la información propiedad del titular del registro, con este ejemplo, un usuario sin experiencia puede tener una visión más clara de la estructura de un expediente de registro y de los documentos que incluye, sin embargo, siempre se deberá tomar en cuenta que toda la documentación será adaptada y aplicada a los formatos propios de los laboratorios fabricantes y de la naturaleza del medicamento a registrar.

CAPÍTULO VII
CONCLUSIONES

7.0 CONCLUSIONES

- 7.1 Los Reglamentos Técnicos para productos farmacéuticos relacionados con el registro de un medicamento son: **RTCA 11.03.39:06** Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos; **RTCA 11.03.47:07** Verificación de la Calidad; **RTCA 11.01.04:10** Estudio de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano; **RTCA 11.01.02:04** Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano y **RTCA 11.03.42:07** Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, todos están incluidos en la matriz comparativa con el objetivo que el usuario conozca de primera mano toda la regulación que está involucrada para la elaboración de la documentación técnica.
- 7.2 Los profesionales Químico Farmacéutico que se desarrollan en el ámbito de Asuntos Regulatorios, es requerido que su perfil cuente con las habilidades y destrezas necesarias para ejecutar un trabajo integral como la actualización constante en las normativas nacionales e internacionales relacionadas con el desarrollo de nuevos medicamentos, procesos de producción y análisis de un medicamento; es una cualidad positiva que sea ordenado y meticuloso al momento de revisar y preparar la documentación para el expediente, debe conocer el manejo e interpretación de la bibliografía oficial y otros documentos de respaldo que se deben incluir en el mismo.
- 7.3 Los profesionales Químicos Farmacéuticos especializados en Asuntos Regulatorios deben reconocer la importancia y necesidad del trabajo multidisciplinario que implica la elaboración de un expediente, pues deben contar con el respaldo de las áreas técnicas relacionadas en la elaboración de la documentación, investigación y desarrollo, control de

calidad y el diseño de empaques. Debe asegurarse que toda la documentación del expediente de registro contenga la información acorde a los requisitos que la normativa exige y solventar cualquier observación emitida por la autoridad reguladora en el menor tiempo posible con el apoyo de las áreas técnicas ya mencionadas, con el objetivo de que los productos registrados cuenten con calidad, seguridad y eficacia.

- 7.4 Para el otorgamiento del período de vida útil de un medicamento, la Autoridad Reguladora, se basa en los estudios de Estabilidad que el titular del medicamento incluye en su expediente de registro.
- 7.5 Basados en la experiencia de otros registros sanitarios de medicamentos que se realizaron en paralelo a la ejecución del registro presentado en esta investigación, el período promedio para la obtención de una licencia de registro puede variar de 4 a 9 meses, dependiendo de que se hayan cumplido todos los requisitos del expediente y en caso de haber alguna observación emitida por la autoridad reguladora, solventarla en el menor tiempo posible.

CAPÍTULO VIII
RECOMENDACIONES

8.0 RECOMENDACIONES

- 8.1. A los usuarios de registros, hacer uso de la página web de la Dirección Nacional de Medicamentos como fuente de consulta para obtener las normativas regulatorias vigentes y actualizadas, además de mantenerse informado de las notificaciones que la autoridad anuncia en su sitio de internet.
- 8.2. El usuario debe tomar en cuenta que si se entrega un estudio de estabilidad acelerado (a 6 meses en condiciones ambientales controladas) automáticamente al medicamento se le asignará un período de vida útil tentativo de dos años. Por lo tanto, si el laboratorio fabricante ha desarrollado y comprobado estudios de estabilidad a largo plazo (3, 4 y hasta 5 años a condiciones ambientales de estantería) puede presentar dichos estudios y ese será el período de validez otorgado desde la inscripción del medicamento o deberá ir las actualizando en el tiempo como un trámite post registro ante la Autoridad Reguladora.
- 8.3. Que las autoridades universitarias de la Facultad de Química y Farmacia consideren fomentar el estudio de los temas relacionados con el área profesional de registro sanitario en la formación de pregrado de la Facultad de Química y Farmacia, así como promover entre la comunidad estudiantil el desarrollo de proyectos de graduación orientados a difundir el manejo profesional de las nuevas reglamentaciones relacionadas con asuntos regulatorios de medicamentos y otras especialidades farmacéuticas, como cosméticas o veterinarias y su trascendencia en el registro sanitario de productos de fabricación nacionales con vistas a su exportación.

- 8.4. A la Autoridad Reguladora y a las gremiales de profesionales Químicos Farmacéuticos especialistas en Asuntos Regulatorios, considerar el desarrollo y ejecución de diplomados abiertos concernientes al área de registros sanitarios, o jornadas de actualización en cuanto a los cambios en la normativa nacional e internacional, impartidos por profesionales Químicos Farmacéuticos con experiencia en el área.

- 8.5. La Autoridad Reguladora local debe considerar mantener formado y actualizado a su personal técnico con el fin de homologar criterios en la medida de lo posible y evitar que algunas de las revisiones y observaciones que se hacen a los expedientes tengan más dificultad que otras en su resolución por diferencias en el dictamen que da el técnico evaluador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Asamblea Legislativa de la República de El Salvador. (1988). Decreto Legislativo N° 955 Código de Salud. El Salvador: Autor
2. Asamblea Legislativa de la República de El Salvador. (2012). Decreto Legislativo N°1008 Ley de Medicamentos. El Salvador: Autor.
3. Asamblea Legislativa de la República de El Salvador. (2012). Decreto Legislativo N°245 Reglamento General de la Ley de Medicamentos. El Salvador: Autor.
4. Castro Morales L. (2011). Propuesta de una formulación de Alcohol Gel y su respectivo procedimiento de Registro. Tesis de Graduación, Universidad de El Salvador, Facultad de Química y Farmacia, El Salvador.
5. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2001). Resolución 80-2002. Fijar vigencia del Registro Sanitario. Guatemala. Autor.
6. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2002). Resolución 93-2002. Aprobación de Acuerdos en Materia de Registro de Medicamentos. Costa Rica. Autor.
7. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2005). Resolución 143-2005. Reglamento Técnico Centroamericano 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. Autor.

8. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2005). Resolución 148-2005. Reglamento Técnico Centroamericano 11.01.04:05 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano. Autor.
9. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2006). Resolución 188-2006. Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos. Autor.
10. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2007). Resolución 214-2007. Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad. Autor.
11. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2010). Resolución 256-2010. Reglamento Técnico Centroamericano 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano. Autor.
12. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2011). Resolución 275-2011. Reglamento Técnico Centroamericano 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. Autor.
13. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2013). Resolución 333-2013. Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario. Autor.

14. Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2014). Resolución 339-2014. Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.42:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Autor.
15. Consejo Superior de Salud Pública (2012). Informe de Rendición de Cuentas 2011- 2012. El Salvador: Autor.
16. Dirección Nacional de Medicamentos (2014). Informe de Rendición de Cuentas período Abril 2012 – Mayo 2014. El Salvador: Autor.
17. Dirección Nacional de Medicamentos (2015). Guía del Usuario para la Inscripción de Nuevos Registros. Versión 1. El Salvador: Autor.
18. Organización Mundial de la Salud (1992). Serie de Informes Técnicos, Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas. 32° Informe. Ginebra: Autor.
19. Presidencia de la República de El Salvador (2012). Decreto Presidencial N° 242 Reglamento de Organización y Funcionamiento de la Dirección Nacional de Medicamentos. El Salvador: Autor.
20. Portillo Portillo E. (2010). Derecho Humano a la Salud: Responsabilidad Administrativa del Estado e Industria por Información Inadecuada o Falta de Información en Medicamentos. Tesis de Graduación, Universidad de El Salvador, Facultad de Jurisprudencia y Ciencias Sociales, El Salvador.

21. Sistema de Integración Centroamericana (SICA) (1993). Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana (Protocolo de Guatemala). Guatemala. Autor.

22. La Prensa Gráfica (2012). INQUIFAR insiste en vacíos de la nueva ley. [On line]. Disponible: <http://www.laprensagrafica.com/el-salvador/social/257332-inquifar-insiste-en-vacios-de-la-nueva-ley.html>

23. Dirección Nacional de Medicamentos. (2015). Resoluciones COMIECO relacionadas a Medicamentos. [On Line]. Disponible: http://www.medicamentos.gob.sv/index.php?option=com_content&view=article&id=172&Itemid=190

24. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (2013). Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas. Serie Red PARF Documento Técnico N° 10. [On Line]. Disponible: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js20205es/>

GLOSARIO (2, 3, 13, 14)

Apoderado Legal (AP): Poder que acredita a un Abogado como Apoderado Especial del Titular del Registro, en lo correspondiente a la inscripción y cualquier otro trámite referente a Especialidades Farmacéuticas.

Autoridad reguladora: Autoridad responsable de la regulación sanitaria en cada país o región.

Autorización para la comercialización: Procedimiento legal por el cual la autoridad competente autoriza mediante su registro sanitario la comercialización o la libre distribución de un producto previa evaluación de su calidad, seguridad y eficacia.

Buenas Prácticas de Manufactura: conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.

Certificado de producto farmacéutico: certificación propuesta por la OMS y emitida por la autoridad reguladora del país o región de origen o procedencia, como parte del sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional, en el caso de fabricación por terceros o filiales y que el producto no se comercialice en el país de origen, podrá ser expedido por la autoridad reguladora del país del titular.

Denominación común internacional: nombre recomendado por la OMS para los ingredientes activos de los medicamentos.

Documento oficial: aquel emitido por la autoridad reguladora competente del Estado parte.

Etiquetado o rotulado: es toda inscripción o leyenda que identifica al producto, que se imprima, adhiera o grave en el envase o empaque primario, y/o envase o empaque secundario.

Envase primario o empaque primario: recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

Envase secundario o empaque secundario: recipiente dentro del cual se coloca el envase primario que contiene al medicamento en su forma farmacéutica terminada para su distribución y comercialización.

Estabilidad: capacidad que tiene un producto o un principio activo de mantener por determinado tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones de calidad establecidas, para la zona climática IV.

Fabricación o manufactura: todas las operaciones involucradas en la compra de materiales y productos, producción, acondicionamiento, control de calidad, aprobación, almacenamiento, distribución del producto terminado y los controles relacionados.

Fabricación por terceros: fabricación nacional o extranjera realizada dentro de los límites de una contratación previa entre el titular del medicamento y el fabricante, siendo el titular el responsable del producto.

Inserto, prospecto o instructivo: información técnico-científica que se adjunta al producto terminado, el cual debe contener los datos necesarios para el uso seguro y eficaz del medicamento que lo contiene.

Laboratorio fabricante: entidad autorizada con instalaciones diseñadas, para realizar todas las operaciones que involucran la fabricación de productos farmacéuticos.

Licencia de producto: según el Reglamento General de la Ley de Medicamentos, una vez verificados los requisitos establecidos, la unidad de registro y visado procederá a la codificación del registro sanitario de los productos farmacéuticos, dicho registro tendrá una duración de cinco años y podrá renovarse previa evaluación de los criterios establecidos en la Ley de Medicamentos.

Monografía del producto: descripción científico – técnica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento o producto farmacéutico.

País de origen: país donde se fabrica el producto. En caso que en la fabricación intervenga más de un laboratorio fabricante, el país de origen es aquel en que se realiza la fabricación de al menos el producto a granel.

PF: Comprobante de inscripción de un Producto Farmacéutico, es el número que identifica el trámite desde el momento en que es recibido en la ventanilla de nuevos registros y es asignado por el sistema de la Autoridad Reguladora al instante en que es ingresado el trámite, este número se mantendrá vigente todo el tiempo que dure el trámite de revisión de los expedientes hasta la obtención de la licencia de Registro Sanitario y la posterior aprobación del laboratorio de Control de Calidad.

Principio activo: sustancia dotada de un efecto farmacológico específico o que sin poseer actividad, al ser administrado en el organismo la adquiere luego que sufren cambios en su estructura química.

Producto farmacéutico o medicamento: sustancia simple o compuesta, natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.

Producto a granel: producto que ha pasado por todas las fases de producción excepto el empaque primario.

Producto terminado: el que está en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado.

Profesional Responsable (PR): profesional farmacéutico o químico farmacéutico responsable del trámite de registro sanitario ante la Autoridad Reguladora, autorizado por el titular del medicamento o su representante legal a través de un poder otorgado de acuerdo a la legislación de cada Estado parte.

Registro Sanitario: aprobación por la autoridad reguladora de un país para la comercialización de un medicamento, una vez que el mismo ha pasado el proceso de evaluación relativo a la calidad, eficacia y seguridad.

Zona Climática IVa: Cálida / Húmeda: Condiciones de almacenamiento a temperatura y humedad relativa de $30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$, $65\% \pm 5\%$ respectivamente.

Zona Climática IVb: Cálida / Húmeda: Condiciones de almacenamiento a temperatura y humedad relativa de $30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$, $70\% \pm 5\%$ respectivamente.

ANEXOS

ANEXO N° 1
REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO (RTCA) 11.03.59:11
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS PARA USO
HUMANO. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO

ANEXO 1 DE LA RESOLUCIÓN No. 333-2013 (COMIECO-LXVI)

**REGLAMENTO
TÉCNICO
CENTROAMERICANO**

RTCA 11.03.59:11

**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO.
REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO.**

CORRESPONDENCIA: Este Reglamento no tiene correspondencia con ninguna otra norma o reglamento internacional.

ICS 11.120.01

RTCA 11.03.59:11

Reglamento Técnico Centroamericano, editado por:
Ministerio de Economía y Comercio, MINECO
Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica, OSARTEC
Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
Secretaría de Industria y Comercio, SIC
Ministerio de Economía, Industria y Comercio, MEIC

INFORME

Los respectivos Comités Técnicos de Reglamentación Técnica de los países centroamericanos y sus sucesores, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos. Están conformados por representantes de los sectores Académico, Consumidor, Empresa Privada y Gobierno.

Este documento fue aprobado como Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario, por el Subgrupo de Medicamentos y Productos Afines y el Subgrupo de Medidas de Normalización. La oficialización de este reglamento técnico, conlleva la ratificación por el Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana (COMIECO).

MIEMBROS PARTICIPANTES

Por Guatemala

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

Por El Salvador

Dirección Nacional de Medicamentos

Por Honduras

Secretaria de Salud

Por Costa Rica

Ministerio de Salud

Por Nicaragua

Ministerio de Salud

1. OBJETO

Establecer las condiciones y requisitos bajo las cuales se otorgará el registro sanitario de los medicamentos para uso humano.

2. CAMPO DE APLICACIÓN

Aplica a los medicamentos para uso humano que fabrican o importan personas naturales o jurídicas para su comercialización en el territorio centroamericano. Se excluyen del presente Reglamento las preparaciones magistrales.

NOTAS:

- 1.** Los medicamentos biológicos y biotecnológicos serán registrados de conformidad con la legislación nacional de cada Estado Parte.
- 2.** Mientras un Estado Parte no cuente con una legislación nacional para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos, a éstos productos se les aplicará el presente reglamento.
- 3.** En el caso de los suplementos nutricionales o alimenticios en tanto no exista un reglamento armonizado a nivel regional, se aplicará la legislación de cada estado parte.

3. DOCUMENTOS A CONSULTAR

3.1. RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos Vigente.

3.2. RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano Vigente.

3.3. RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano Vigente.

3.4. RTCA 11.03.56:09 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad Vigente.

3.5. RTCA Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica Vigente.

4. DEFINICIONES

4.1 Acondicionamiento: todas las operaciones, incluidas el llenado y el etiquetado, necesarias para convertir un producto a granel en un producto terminado.

4.2 Autoridad reguladora: autoridad responsable de la regulación sanitaria en cada país o región.

4.3 Autoridad reguladora de referencia regional: es la autoridad reguladora nacional competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria recomendadas por la OPS/OMS, para garantizar la calidad, inocuidad y eficacia de los medicamentos y productos biológicos.

4.4 Autoridad reguladora estricta: son aquellas definidas en el proceso de precalificación de productos farmacéuticos de la OMS.

4.5 Buenas Prácticas de Manufactura: conjunto de procedimientos y normas destinados a garantizar la producción uniforme de los lotes de productos farmacéuticos que cumplan las normas de calidad.

4.6 Certificado de libre venta: documento expedido por la Autoridad Reguladora del país o región de origen, o procedencia, en donde se certifica que el medicamento a que se refiere el certificado tiene su registro vigente y está autorizado para la venta en ese país; en el caso de fabricación por terceros o filiales y que el producto no se comercialice en el país de origen, podrá ser expedido por la autoridad reguladora del país del titular.

4.7 Certificado de producto farmacéutico: certificación propuesta por la OMS y emitida por la Autoridad Reguladora del país o región de origen o procedencia, como parte del sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional, en el caso de fabricación por terceros o filiales y que el producto no se comercialice en el país de origen, podrá ser expedido por la Autoridad Reguladora del país del titular.

4.8 Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura: documento expedido por la Autoridad Reguladora del país en el cual se encuentra ubicado el

laboratorio fabricante donde se certifica que el laboratorio cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura.

4.9 Co-empaque: forma de presentación de dos o más productos previamente registrados que se comercializan en forma conjunta para el tratamiento de una patología específica.

4.10 Contrato de fabricación: documento legal celebrado entre el titular del medicamento y el fabricante en el cual se establecen las condiciones, compromisos y demás circunstancias para la fabricación de uno o más productos.

4.11 Denominación común internacional: nombre recomendado por la OMS para los ingredientes activos de los medicamentos.

4.12 Documento oficial: aquel emitido por la Autoridad Competente del Estado.

4.13 Etiquetado o rotulado: es toda inscripción o leyenda que identifica al producto, que se imprima, adhiera o grave en el envase o empaque primario, y/o envase o empaque secundario.

4.14 Envase primario o empaque primario: recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en la forma farmacéutica terminada.

4.15 Envase secundario o empaque secundario: recipiente dentro del cual se coloca el envase primario que contiene al medicamento en su forma farmacéutica terminada para su distribución y comercialización.

4.16 Entidad química: grupo funcional del principio activo que es responsable de la acción fisiológica o farmacológica. Se entiende que comparten una entidad química todos aquellos polimorfos, isómeros y aquellos derivados con partes unidas a la entidad química que constituyen un Ester, éter, sal, (incluyendo una sal con uniones de hidrógeno o coordinadas), u otro derivado no covalente tales como los complejos entre otros.

4.17 Equivalente farmacéutico: medicamento que contiene idénticas cantidades de los mismos principios activos del producto al que es equivalente,

la misma sal o éster del principio activo, en idénticas formas farmacéuticas, pero que puede o no contener los mismos excipientes. En consecuencia, dos equivalentes farmacéuticos pueden mostrar diferentes biodisponibilidades, magnitudes y perfiles temporales de sus actividades farmacológicas.

4.18 Fabricación o manufactura: todas las operaciones involucradas en la compra de materiales y productos, producción, acondicionamiento, control de calidad, aprobación, almacenamiento, distribución del producto terminado y los controles relacionados.

4.19 Fabricación por terceros: fabricación nacional o extranjera realizada dentro de los límites de una contratación previa entre el titular del medicamento y el fabricante, siendo el titular el responsable del producto.

4.20 Inserto, prospecto o instructivo: información técnico-científica que se adjunta al producto terminado, el cual debe contener los datos necesarios para el uso seguro y eficaz del medicamento que lo contiene.

4.21 Laboratorio fabricante: entidad autorizada con instalaciones diseñadas, para realizar todas las operaciones que involucran la fabricación de productos farmacéuticos.

4.22 Medicamento multiorigen: producto que es equivalente farmacéutico y que puede o no ser equivalente terapéutico. Los medicamentos multiorigen que son equivalentes terapéuticos son intercambiables.

4.23 Medicamento huérfano: el que se destina al tratamiento de una enfermedad rara, grave o que produzca incapacidad y cuyo interés comercial resulta poco probable, o sin medidas de estímulo. Van destinados a un reducido grupo de pacientes pero responde a necesidades de salud pública.

4.24 Modificaciones post-registro: modificaciones al registro sanitario de un producto farmacéutico posterior al otorgamiento de su registro.

4.25 Monografía del producto: descripción científico – técnica del perfil de seguridad y eficacia de un medicamento o producto farmacéutico.

4.26 País de origen: país donde se fabrica el producto. En caso que en la fabricación intervenga más de un laboratorio fabricante, el país de origen es aquel en que se realiza la fabricación de al menos el producto a granel.

4.27 País de procedencia: país desde donde se distribuye, acondiciona o exporta el producto. Siempre que estos intervengan en el proceso de fabricación; al menos hasta el empaque primario.

4.28 País del titular: país donde está domiciliado el titular del producto.

4.29 Preparaciones magistrales: producto medicinal elaborado por el farmacéutico en una farmacia para atender una prescripción o receta médica de un paciente individual.

4.30 Principio activo: sustancia dotada de un efecto farmacológico específico o que sin poseer actividad, al ser administrado en el organismo la adquiere luego que sufren cambios en su estructura química.

4.31 Producto farmacéutico o medicamento: sustancia simple o compuesta, natural, sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para diagnosticar, tratar, prevenir enfermedades o modificar una función fisiológica de los seres humanos.

4.32 Producto a granel: producto que ha pasado por todas las fases de producción excepto el empaque primario.

4.33 Producto terminado: el que está en su envase definitivo, rotulado y listo para ser distribuido y comercializado.

4.34 Profesional responsable: profesional farmacéutico o químico farmacéutico responsable del trámite de registro sanitario ante la Autoridad Reguladora, autorizado por el titular del medicamento o su representante legal a través de un poder otorgado de acuerdo a la legislación de cada Estado parte.

4.35 Registro sanitario: aprobación por la autoridad reguladora de un país para la comercialización de un medicamento, una vez que el mismo ha pasado el proceso de evaluación relativo a la calidad, eficacia y seguridad.

4.36 Representante legal: persona natural o jurídica que reside en el país donde se tramita el registro, autorizada por el titular del medicamento, a través de un poder otorgado de acuerdo a la legislación de cada Estado parte, para que responda ante la Autoridad Reguladora.

4.37 Sistema envase-cierre: conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen la forma farmacéutica, incluye tanto el empaque primario, como el secundario si este último tiene la función de proporcionar protección adicional al producto.

4.38 Titular del producto o titular del registro: persona natural o jurídica propietaria del producto.

5. SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

5.1. OMS: Organización Mundial de la Salud.

5.2. FDA: Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos de América.

5.3. ATC: Clasificación Anatómica y Terapéutica.

5.4. EMA: Agencia Europea de Medicamentos.

5.5. BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.

5.6. DCI: Denominación Común Internacional.

5.7. USPDI: Drug Information for the Health Care Professionals.

5.8. AOAC: Association of Analytical Chemists.

6. DISPOSICIONES GENERALES

6.1. Para la importación, distribución, comercialización, prescripción y promoción, todo medicamento requiere previamente su registro sanitario ante la Autoridad Reguladora.

6.2. El registro sanitario de medicamentos tendrá una vigencia de cinco años, reservándose la Autoridad Reguladora el derecho de suspender o cancelar el mismo cuando hayan razones sanitarias de carácter científico técnico o legales debidamente justificadas.

6.3. Todo certificado o documento oficial requerido debe de estar vigente al momento de su presentación. Los documentos oficiales tendrán la validez que les otorgue la Autoridad Reguladora del país donde se emite. En los casos en

los que no se indique la vigencia, ésta será de 2 años para efecto del trámite de registro, a partir de la fecha de emisión.

6.4. Todo documento oficial o legal debe presentarse en original o copia legalizada de conformidad a la legislación de cada Estado parte.

El documento se deberá presentar en idioma español/castellano o acompañado de su respectiva traducción emitida de conformidad con la legislación de cada Estado parte.

6.5. No se permiten correcciones en las certificaciones o en los documentos oficiales presentados, a menos que estén sustentadas por la misma instancia que emitió el documento original.

6.6. Todo documento oficial o legal emitido en el extranjero debe legalizarse cumpliendo con la normativa nacional específica.

6.7. En aquellos casos en que aplique y para efectos del registro de un medicamento específico, se permitirá que el solicitante haga referencia a documentos originales, vigentes que consten en archivos de la Autoridad Reguladora. En este caso el solicitante debe hacer referencia de la gestión en la cual se entregó el documento original, presentando fotocopia simple del mismo.

6.8. En los casos de productos a registrar que no se comercialicen en el país de origen o procedencia la Autoridad Reguladora evaluará la justificación aportada.

6.9. Corresponden a un mismo registro:

6.9.1 Diferentes presentaciones comerciales de medicamentos con la misma concentración y la misma forma farmacéutica.

6.9.2 Medicamentos con igual fórmula cuali-cuantitativa y diferente sabor y/o color.

6.10. Libros Oficiales.

Para efecto del presente reglamento los libros reconocidos como oficiales son:

6.10.1 Para verificación de la calidad:

Para el registro de medicamentos cuyos métodos de análisis para producto terminado sean farmacopeicos, éstos deben estar descritos en la versión que incluya pruebas y especificaciones recientes que permitan evaluar la calidad del medicamento para la forma farmacéutica específica. En caso de no utilizar la versión más actualizada, el solicitante deberá justificar esa omisión, declarando cuál es la farmacopea y edición que utiliza, siempre y cuando cumpla con lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad vigente y con el listado de libros oficiales. La Autoridad Reguladora valorará la justificación aportada. En caso de medicamentos descritos en más de una farmacopea, se debe utilizar la que indique las especificaciones más actuales y completas para verificar la calidad de los productos.

Los libros oficiales son los siguientes:

- a) Farmacopea Alemana
- b) Farmacopea Argentina
- c) Farmacopea Británica
- d) Farmacopea de los Estados Unidos (USP) y el Formulario Nacional de los Estados Unidos (USP/NF)
- e) Farmacopea Española
- f) Farmacopea Europea
- g) Farmacopea Francesa
- h) Farmacopea Helvética
- i) Farmacopea Internacional
- j) Farmacopea Japonesa
- k) Farmacopea Mexicana
- l) Farmacopea China
- m) *Food Chemical Codex (FCC)*
- n) AOAC
- o) y otras que en consenso los países acuerden incluir.

6.10.2 Para evaluación farmacológica:

Se podrá utilizar la siguiente literatura para la evaluación de la Monografía:

- a. *Drug Information for the Health Care Professionals (USPDI)*
- b. *Drug Information (AHFS)*.
- c. *Martindale. The Extra Pharmacopoeia.*
- d. *Normas Farmacológicas de Centroamérica y República Dominicana.*

e. Libros de farmacología que estén fundamentados científicamente.

f. Artículos completos de revistas fundamentados científicamente.

6.11. El nombre del medicamento a registrar no debe causar confusión con otro ya registrado, ya sea en su forma escrita o pronunciada, por ello la denominación del medicamento a registrar debe cumplir las siguientes condiciones:

6.11.1 No se permite el registro de medicamentos con un mismo nombre de marca comercial y diferentes principios activos, ni se acepta la utilización de un nombre de marca comercial que haya sido usado anteriormente para productos de diferente indicación.

6.11.2 Sólo se acepta el registro usando el mismo nombre de marca comercial, en el caso de medicamentos declarados de venta libre que sean utilizados con indicaciones terapéuticas similares aunque contengan principios activos diferentes (líneas de tratamiento).

6.11.3 Se acepta el registro de productos poli fármacos de venta libre utilizando como parte del nombre una acción terapéutica.

6.11.4 Se acepta en el nombre de un medicamento el uso del nombre del titular o sus siglas acompañado de la denominación común internacional de los principios activos.

6.11.5 El nombre del medicamento, los logos u otras frases no debe tener connotaciones terapéuticas que puedan generar confusión en las indicaciones de uso.

6.11.6 El nombre del medicamento a registrar debe coincidir con toda la documentación presentada, en caso contrario se debe presentar una nota aclaratoria firmada por el titular o su representante legal debidamente legalizada si está autorizado para ello, en donde especifique que todos los documentos corresponden al mismo medicamento.

6.11.7 Un medicamento puede designarse con un nombre de marca comercial o bien con una denominación común internacional. Cuando sea una marca comercial no puede confundirse con una denominación común internacional ni

que induzca a error sobre las propiedades terapéuticas o la naturaleza del medicamento.

6.12. Medicamentos co-empacados.

6.12.1 En caso de medicamentos co-empacados se debe registrar cada medicamento por separado y posteriormente solicitar una modificación del registro para el co-empaque.

En caso que algunos de los productos no esté registrado deberá registrarse y posteriormente solicitar el co-empaque. La fecha de vencimiento otorgada será la del registro que se vence primero.

6.12.2 En caso se solicite la comercialización de varios productos para un tratamiento específico en un solo empaque y los productos no estén registrados previamente, debe iniciar el trámite de registro, cumpliendo con los requisitos de cada producto incluidos en el empaque.

6.13. Para el etiquetado de los medicamentos a los que se refiere este reglamento deberá regirse lo indicado en el Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.

Toda información presente en la etiqueta o impresa en el empaque del medicamento o inserto, prospecto o instructivo dirigido a los profesionales o pacientes, deberá apegarse a la información aprobada en el registro.

6.14. Si un mismo producto es fabricado en diferentes filiales o países, deberá de tramitar un Registro Sanitario por cada país o laboratorio fabricante.

NOTA: En el caso de El Salvador no aplica esta disposición, ya que en su procedimiento registral se establece la fabricación alterna.

6.15. Para garantizar la calidad de los medicamentos, las Autoridades Reguladoras podrán verificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura por los medios que consideren necesarios, incluyendo la inspección en las instalaciones de los laboratorios fabricantes establecidos dentro y fuera de los países Centroamericanos, aplicando el Reglamento Técnico Centroamericano de Productos Farmacéuticos Medicamentos de Uso

Humano Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica vigente.

La Autoridad Reguladora podrá solicitar a las autoridades reguladoras de referencia regional y autoridades reguladoras estrictas acreditadas por la OMS, la verificación del cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura de laboratorios farmacéuticos que ellos hayan inspeccionado.

6.16. En materia de propiedad intelectual, se aplicará la normativa vigente de cada país.

6.17. Estudios de equivalencia terapéutica se aplicará la normativa vigente de cada país.

6.18. El procedimiento administrativo para el trámite de registro sanitario, renovación y modificaciones se hará de acuerdo a la legislación interna de cada Estado Parte.

6.19. El incumplimiento del presente reglamento dará lugar a la aplicación de lo establecido en el régimen sancionatorio de cada estado parte.

7. REQUISITOS PARA REGISTRO SANITARIO

Los requisitos para registro sanitario son los siguientes:

7.1. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable conteniendo la información detallada en el Anexo 2 de este Reglamento.

7.2. Poderes que acrediten la representación legal y/o técnica otorgada por el titular a la(s) persona(s) natural (les) o jurídica(s), de acuerdo a la legislación de cada país, (original o fotocopia autenticada del documento).

7.3. Certificado de producto farmacéutico tipo OMS, el cual deberá presentarse en original o fotocopia autenticada del documento legalizado.

En caso que no se emita este tipo de certificado, se admite la presentación de:

7.3.1. Certificado de Libre Venta En caso de presentar un certificado que avale dos o más productos se aceptará fotocopia autenticada y/o certificada del documento legalizado.

7.3.2. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de cada uno de los establecimientos que intervienen en la fabricación del producto, para la forma farmacéutica y tipo de producto específico a registrar, extendido por la Autoridad Reguladora del país o países en donde se lleva a cabo el proceso de fabricación, original legalizado o fotocopia autenticada del mismo, éste debe indicar que cumple con la normativa de buenas prácticas de manufactura.

7.4. Contrato de fabricación o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, en original o fotocopia autenticada o certificada del documento legalizado, que contenga al menos la siguiente información:

- a) Firmado por el titular y el fabricante en forma conjunta o por separado.
- b) Compromiso de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura.
- c) Establecer las condiciones de producción, análisis cuando aplique, o cualquier otra gestión técnica relacionada con estos.
- d) Debe describir el manejo de materias primas, material de acondicionamiento, material a granel y producto terminado y en el caso que sean rechazados.
- e) Permitir el ingreso del contratante a las instalaciones del contratista (contratado) para auditorias.
- f) Permitir el ingreso del contratista (contratado) a las instalaciones del contratante.
- g) Listar cada uno de los productos o servicios de análisis objeto del contrato.

7.5. Fórmula cuantitativa y cualitativa completa del producto por unidad de dosis. Se debe presentar en original firmada y sellada por el profesional responsable del laboratorio fabricante o titular del producto.

Además declarar lo siguiente:

7.5.1. Todos los componentes del medicamento deben ser descritos con su denominación común o genérica internacionalmente aceptada y no deben presentarse con siglas ni abreviaciones, las unidades deben estar dadas según el Sistema Internacional (SI). En caso de principios activos en forma de sales, ésteres u otros, se deberá declarar la cantidad equivalente de la molécula a la que se refiere la dosis terapéutica.

7.5.2. Composición del sistema de liberación para los productos de liberación modificada.

7.5.3. Composición cualitativa de las cápsulas vacías.

7.5.4. Composición cualitativa de las tintas de impresión en las cápsulas, grageas y tabletas recubiertas.

7.5.5. Declaración cualitativa de los disolventes orgánicos clase 2 ó 3, utilizados en el proceso de fabricación.

No se permitirá el registro de medicamentos que utilicen disolventes orgánicos Clase 1.

NOTA: Los disolventes orgánicos mencionados en el párrafo anterior son los establecidos en USP a partir de la edición 31.

7.5.6. Los excesos de principios activos utilizados en la fabricación.

7.5.7. En el caso de cremas y ungüentos, la concentración debe expresarse por cada gramo, 100g o en porcentaje. Las lociones, colirios, sesiones tópicas e infusiones parenterales deben expresar su concentración por mL, 100 mL o en porcentaje.

Dicha fórmula completa podrá estar contemplada en el Certificado de Libre Venta o en el Certificado del Producto Farmacéutico tipo OMS, lo que eximirá de presentarlo en forma individual.

7.6. Monografía del producto.

La información incluida dentro de la Monografía deberá estar fundamentada en los libros oficiales. En caso de divergencias con tales libros o si el medicamento no está descrito en ellos, se deberá presentar la información científica que lo respalde, la cual será evaluada por la Autoridad Reguladora.

Toda monografía debe corresponder a la forma farmacéutica del medicamento a registrar, sin embargo, podrá incluir otras presentaciones o concentraciones siempre que se incluya la que se está registrando. La cual debe contener la siguiente información:

- a) Denominación común o genérica internacionalmente aceptada y concentración del medicamento.
- b) Forma farmacéutica.
- c) Estructura, nombre químico del principio activo o en su defecto adjuntar la ficha técnica que declare esta información.
- d) Farmacología clínica.

- e) Indicaciones.
- f) Contraindicaciones.
- g) Precauciones y advertencias.
- h) Interacciones.
- i) Efectos adversos.
- j) Dosis y administración.
- k) Recomendación en caso de sobredosificación según el perfil toxicológico.
- l) Abuso y adicción.
- m) Fecha de revisión de la monografía.
- n) Lista de referencias bibliográficas completas.
- o) Categoría terapéutica según Clasificación Anatómica Terapéutica (ATC), en el subgrupo farmacológico versión actualizada.
- p) Forma de preparación

NOTA: Cuando la información solicitada no sea aplicable a las características propias del producto, podrá obviarse en la monografía.

7.7. Métodos de análisis validados según el Reglamento Técnico Centroamericano de Validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos vigente, adjuntando el informe del estudio de validación correspondiente.

7.8. Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado que cumplan con lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad vigente. Los medicamentos con concentraciones mayores del 30% de alcohol; así como los que por su naturaleza son antisépticos, quedan exentos de presentar especificaciones microbiológicas.

7.9. Etiquetas del envase/empaque primario, secundario e inserto en original o sus proyectos, conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano vigente.

7.10. Informe del Estudio de Estabilidad conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano vigente.

7.11. Estudios de seguridad y eficacia. Todos los informes de los estudios clínicos deben haber sido elaborados en un periodo no mayor a 10 años o

presentar su debida justificación si fuera mayor de este periodo. Los informes deben referirse al mismo medicamento que se presenta para su registro sanitario, en los siguientes casos:

7.11.1 Para medicamentos cuya seguridad y eficacia no ha sido documentada en la literatura oficial deberán presentar:

- a) Informes concluyentes de los resultados de los estudios pre clínicos.
- b) Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fase I, II y III.

NOTA: Estos estudios se aceptarán en formato electrónico, siempre y cuando la Autoridad Reguladora tenga acceso libremente a la información.

7.11.2 En caso de medicamentos con entidades químicas previamente registradas cuyo principio activo corresponde a nuevos polimorfos, isómeros y aquellos derivados con partes unidas a la entidad química que la constituyen como Ester, éter, sal (incluyendo una sal con uniones de hidrógeno o coordinadas), u otro derivado no covalente, tales como los complejos, entre otros, y no estén descritos en la literatura oficial deberán presentar Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fase I, II y III.

7.11.3. Para medicamentos que contienen principios activos previamente registrados pero que presentan una o más de las siguientes características:

- a)** Nuevas combinaciones fijas de principios activos.
- b)** Nueva forma farmacéutica con una vía de administración ya registrada.
- c)** Nueva forma farmacéutica con una nueva vía de administración.
- d)** Nueva forma farmacéutica con una nueva forma de liberación.
- e)** Nuevas potencias o concentraciones de principios activos previamente registrados.
- f)** Nuevas potencias o concentraciones de principios activos registrados con la misma vía de administración, forma farmacéutica y posología.
- g)** Nueva forma de liberación con la misma vía de administración de un medicamento previamente registrado.
- h)** Nuevas vías de administración con una forma farmacéutica ya registrada.

Se debe presentar los informes concluyentes de los estudios clínicos que comprueben el objetivo u objetivos planteados según las variaciones anteriormente citadas para el producto en evaluación y que demuestren a la Autoridad su calidad, seguridad y eficacia.

7.11.4 Si al evaluar la documentación se comprueba que la información presentada no es concluyente, la Autoridad Reguladora podrá solicitar estudios clínicos complementarios. En caso de que científicamente no proceda la presentación de algún estudio clínico complementario, el solicitante deberá presentar la justificación para su valoración por parte de la Autoridad Reguladora.

7.11.5 Una solicitud para la cual no se presente información sobre seguridad y eficacia debe ser considerada por los Estados parte como una solicitud para el registro de un producto farmacéutico multiorigen. Las Autoridades Reguladoras podrán otorgar el registro sanitario a un producto farmacéutico multiorigen que:

a) Sea un equivalente farmacéutico de un producto que tenga las siguientes características:

- Que la Autoridad Reguladora cuente con los datos sobre seguridad y eficacia.
- Se haya otorgado previamente un registro sanitario en el Estado parte a registrar y
- Que no se encuentre protegido por patentes o datos de prueba; o

b) Sea un producto farmacéutico que cumpla las siguientes condiciones:

- Que el producto innovador no haya sido registrado en el país y que la autoridad sanitaria considere como una excepción o en caso de necesidades médicas.
- Que el solicitante presente un documento emitido o publicado por una autoridad reguladora de cualquier país, que demuestre que existe un producto innovador que ha sido autorizado para su comercialización en ese país. Este documento deberá demostrar una relación riesgo beneficio favorable del producto a registrar. La autoridad reguladora del Estado Parte podrá exigir que el producto innovador cuente con un plazo mínimo de comercialización que demuestre la relación riesgo beneficio favorable del producto a registrar. En relación con la protección de datos de prueba se aplicará la legislación nacional específica establecida para estos efectos.
- Que exista información internacionalmente reconocida (publicada en libros oficiales o por autoridades reguladoras estrictas o de referencia), que garantice la seguridad y eficacia del producto farmacéutico a registrar.

7.12. a) Estándares primarios o materias primas estandarizadas.

b) Estándares de las sustancias relacionadas y/o de los productos de degradación, cuando la metodología lo requiera. En ambos casos con su respectiva trazabilidad mediante una fotocopia del certificado de análisis, a excepción de muestras de farmacopea oficial que no cuentan con estos certificados.

La Autoridad Reguladora evaluará de acuerdo a riesgo sanitario, el requerimiento de presentar los estándares de las sustancias relacionadas y/o productos de degradación.

7.13. Muestras de producto terminado, según cantidad armonizada para realizar los análisis, de acuerdo al Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad de los Medicamentos vigente.

Cuando el laboratorio oficial no cuente con la tecnología o la capacidad instalada para realizar los análisis de determinados medicamentos, la Autoridad Reguladora tendrá la potestad de solicitarlos a laboratorios externos nacionales o extranjeros que posean dicha tecnología, acreditados por las entidades competentes, respetando la cantidad de muestras que el laboratorio tenga establecido. Los costos de envío y análisis de las muestras serán pagados por el fabricante o importador, el resultado de los análisis será reconocido en los estados parte.

NOTA: En el caso de Costa Rica los requisitos 7.12 y 7.13 se solicitarán posterior al registro del medicamento.

7.14. Un ejemplar de producto terminado.

En aquellos medicamentos clasificados internacionalmente como radiactivos o armas biológicas la Autoridad Reguladora podrá eximir de la presentación de este requisito. Para los medicamentos que requieren cadena de frío, así como los citotóxicos y biológicos, se acepta presentar los envases sin el producto con el sistema de cierre con el que se van a comercializar.

NOTA: En el caso de Guatemala y El Salvador, no se solicitará el requisito ya que se utilizan las muestras de análisis.

En el caso de Costa Rica no se solicitará el requisito para el proceso de registro.

7.15. Comprobante de pago

8 REQUISITOS PARA PRODUCTOS CO-EMPACADOS

8.1 Comprobante de pago

8.2 Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable, conteniendo la información detallada en el Anexo 2 de este Reglamento.

8.3 Proyecto de etiquetas del co-empaque y su inserto, conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.

8.4 Información científica que respalde el esquema de tratamiento.

9 REQUISITOS PARA LA RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

La renovación del registro de un medicamento, podrá gestionarse al menos 3 meses antes de su vencimiento.

Una vez vencido el registro sanitario, no se aceptará la solicitud de renovación debiendo tramitarse como registro nuevo.

Si durante los 6 meses posteriores al vencimiento del registro de un medicamento el interesado solicita se le mantenga el número asignado presentando la causa justificada, la Autoridad Reguladora le mantendrá el número original, sin embargo, durante este periodo, no podrá comercializarlo.

No se podrá otorgar la renovación, hasta haber aprobado los cambios post registros solicitados.

En el caso de medicamentos que se encuentren dentro de las categorías mencionadas en el numeral 7.11.3 que se vayan a renovar y que originalmente su seguridad y eficacia no hayan sido documentados según los requisitos sanitarios descritos en el presente reglamento, deberán presentar los requisitos establecidos en dicho numeral.

9.1 Cuando el medicamento mantiene la información y características que han sido aprobadas durante la vigencia del registro, al solicitar la renovación debe presentar:

9.1.1 Comprobante de pago.

9.1.2 Solicitud de renovación de registro sanitario firmada y sellada por el Profesional Responsable, conteniendo la información detallada en el Anexo 2 de este reglamento.

9.1.3 Declaración jurada emitida por el titular o su representante legal o por el profesional responsable del registro mediante poder emitido por el titular del producto, que la información y características del producto no han variado

desde la última solicitud de modificación presentada ante la Autoridad Reguladora.

En caso que la declaración jurada sea emitida en el extranjero, debe venir debidamente legalizada.

9.1.4 Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS o en su defecto Certificado de Libre Venta y Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de conformidad a lo establecido en el numeral 7.3, debiendo estar vigente en el momento de su presentación.

9.1.5 Etiquetado del producto tal y como se está comercializando, en original conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.

NOTA: Cuando el producto no ha sido comercializado, se aceptará el proyecto del arte de los textos de impresión del empaque primario y secundario e inserto en idioma español, acompañado de una declaración jurada del titular del producto que indique que el producto no ha sido comercializado.

9.1.6 Informe del Estudio de Estabilidad según Reglamento Técnico Centroamericano vigente, firmado por el responsable técnico del estudio de estabilidad así designado por el titular. Este requisito rige sólo para productos que en anteriores registros sanitarios o renovaciones no hayan presentado un estudio a largo plazo.

9.2 En los casos en que el medicamento presente modificaciones en el registro sanitario y que no sean de conocimiento de la Autoridad Reguladora, podrán solicitarse en forma simultánea a la renovación. De igual manera, sino se puede presentar la declaración jurada, en ambos casos deberán cumplir los siguientes requisitos:

9.2.1 Comprobante de pago.

9.2.2 Solicitud de renovación de registro sanitario y los cambios no presentados, firmada y sellada por el Profesional Responsable.

9.2.3 Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS o en su defecto Certificado de Libre Venta y Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de conformidad a lo establecido en el numeral 7.3, debiendo estar vigente en el momento de su presentación.

9.2.4 Etiquetado del producto tal y como se está comercializando, en original conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.

NOTA: Cuando el producto no ha sido comercializado, se aceptará el proyecto del arte de impresión del empaque primario y secundario e inserto en idioma español, acompañado de una declaración jurada del titular del producto que indique que el producto no ha sido comercializado.

9.2.5 Informe del Estudio de Estabilidad según Reglamento Técnico Centroamericano vigente, firmado por el responsable técnico del estudio de estabilidad así designado por el titular. Este requisito rige sólo para productos que en anteriores registros sanitarios o renovaciones no hayan presentado un estudio a largo plazo.

9.2.6 Fórmula cuantitativa y cualitativa deberá presentarse de conformidad a los requisitos establecidos en el numeral 7.5.

9.2.7 Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado que cumplan con lo establecido en el Reglamento Técnico Centroamericano de Verificación de la Calidad vigente. Los medicamentos con concentraciones mayores del 30% de alcohol; así como los que por su naturaleza son antisépticos, quedan exentos de presentar especificaciones microbiológicas.

9.2.8 Poderes que acrediten la representación legal y/o técnica otorgada por el titular a la(s) persona(s) natural (les) o jurídica(s), de acuerdo a la legislación de cada país; en caso de que no conste en el expediente o que haya cambios en la designación.

9.2.9 Contrato de fabricación o en su defecto el extracto relativo a las partes del contrato de fabricación, cuando aplique, según lo establecido en el numeral 7.4.

9.2.10 Según la modificación solicitada deberá presentar los documentos según Anexo 1.

10. VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO

El Registro Sanitario tendrá un periodo de vigencia de 5 años contados a partir de su otorgamiento, pudiendo ser renovado por períodos similares. En casos de infracciones a las normas y leyes sanitarias o reglamentarias, la Autoridad Reguladora procederá a la cancelación del mismo.

11. CAUSAS DE NO OTORGAMIENTO DEL REGISTRO SANITARIO

11.1 Que exista discrepancia entre el resultado analítico y la documentación presentada. Esta causa no aplicará para el caso de Costa Rica.

11.2 Que carezca de eficacia terapéutica o seguridad según la literatura de referencia.

11.3 Que los estudios o investigaciones que se presenten en apoyo de la solicitud sean incompletos, o insuficientes para demostrar la calidad, seguridad y eficacia del producto.

11.4 Que la documentación presentada según la reglamentación vigente estén incompletos, incorrectos o no vigentes.

12. CAUSAS DE CANCELACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

12.1 Que el producto resulte ser nocivo o no-seguro en las condiciones normales de uso, siguiendo el debido proceso de acuerdo a la legislación de cada país.

12.2 Que se haya demostrado que el producto no es terapéuticamente eficaz.

12.3 Cuando se demuestre que el producto no tiene la composición cuantitativa o cualitativa autorizada o cuando se incumplan las garantías de calidad y estabilidad, declaradas en el expediente, siguiendo el debido proceso de acuerdo a la legislación de cada país.

12.4 Que se demuestre que los datos e información contenidos en el expediente de registro, son erróneos o falsos.

12.5 Que previo apercibimiento, se siga incumpliendo el Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Medicamentos vigente.

12.6 Que por cualquier otra causa justificada constituya un riesgo previsible para la salud o seguridad de las personas.

12.7 Cuando se compruebe falsedad en la declaración jurada presentada para renovación del registro.

12.8 Cuando el titular del registro lo solicite.

13. EXCEPCIONES AL REGISTRO SANITARIO

La Autoridad Reguladora podrá autorizar la importación y utilización de medicamentos sin registro sanitario en los siguientes casos:

13.1 Donaciones

- 13.2 Emergencias nacionales y necesidad pública declaradas oficialmente.
- 13.3 Medicamentos huérfanos para los Estados Partes.
- 13.4 Medicamentos utilizados en estudios clínicos con protocolos aprobados
- 13.5 En casos de justificación médica.
- 13.6 Muestras para realizar trámites de registro.
- 13.7 Medicamentos comprados a través del Fondo Rotatorio OPS.

14. MODIFICACIONES POSTERIORES AL REGISTRO SANITARIO

Toda modificación en la información que se haga posterior al registro sanitario, deberá ajustarse a lo establecido en la Clasificación y Requisitos (Anexo 1).

15. DEROGACIONES

Este Reglamento Técnico Centroamericano deroga solamente lo dispuesto en los requisitos para registro Sanitario, renovación y modificaciones de medicamentos para uso humano de la reglamentación interna de cada estado parte, a excepción de lo establecido en propiedad intelectual y bioequivalencia.

16. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

Corresponde la vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico Centroamericano a las Autoridades Reguladoras de los Estados Parte de acuerdo a su legislación

**ANEXO 1
(Normativo)
CLASIFICACIÓN Y REQUISITOS PARA LAS MODIFICACIONES AL
REGISTRO SANITARIO**

El Profesional Responsable podrá solicitar cualquier cambio postregistro si el poder otorgado por el titular del producto le otorga esa potestad.

A. Modificaciones que requieren aprobación previa por la Autoridad Reguladora.

| TIPO DE MODIFICACIÓN | REQUISITOS |
|---|---|
| <p>1. Ampliación en la presentación comercial</p> <p>Variación en la cantidad de unidades del empaque, el peso o el volumen de llenado.</p> | <p>1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 4. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</p> |
| <p>2. Cambio o modificación en el nombre del producto</p> | <p>1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> |
| <p>3. Cambio de razón social del fabricante, empacador o titular</p> | <p>1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Documento legal que acredite el cambio debidamente legalizado. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente.</p> |

| TIPO DE MODIFICACIÓN | REQUISITOS |
|---|---|
| 4. Cambios en la monografía e inserto. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Monografía e inserto actualizado con los cambios identificados. 4. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que acredite el cambio. 5. Lista de Referencia Bibliográfica o en su defecto, estudios según lo establecido en los requisitos de registro sanitario que respaldan el cambio. |
| 5. Cambio en el periodo de vida útil. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Informe del Estudio actualizado de Estabilidad acorde al RTCA vigente. 4. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que acredite el cambio. |
| 6. Cambio en las condiciones de almacenamiento. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Informe del nuevo Estudio de Estabilidad acorde a RTCA vigente. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que acredite el cambio. |
| 7. Cambio de empacador Primario | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente del nuevo empacador. 4. Contrato con el nuevo empacador, de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.4, requisitos de registro sanitario. 5. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos, según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. |

| TIPO DE MODIFICACIÓN | REQUISITOS |
|---|---|
| | <p>6. Documento emitido por el Titular del producto o su Representante Legal indicando lo establecido para cambio de emparador primario en el RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente.</p> |
| <p>8. Cambio de Empacador Secundario</p> | <p>1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Contrato con el nuevo emparador, de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.4, requisitos de registro sanitario. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque secundario o sus proyectos, cuando aplique según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 5. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente del nuevo emparador secundario. 6. Documento emitido por el Titular o su Representante legal que declare el cambio.</p> |
| <p>9. Cambio en el tipo de material del empaque primario o del sistema envase-cierre.</p> | <p>1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por Profesional Responsable. 3. Informe del Estudio de Estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario o sus proyectos, cuando aplique según RTCA Productos de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</p> |
| <p>10. Adición de un nuevo empaque primario</p> | <p>1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Informe del Estudio de Estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio.</p> |

| TIPO DE MODIFICACIÓN | REQUISITOS |
|--|---|
| 11. Cambio de titular | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable. 3. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 4. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio. 5. Contrato de fabricación con el nuevo titular, de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.4, requisitos de registro sanitario |
| <p>12. En caso de fabricación por terceros:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) Cambio de fabricante. b) Cambio de fabricante y de país de origen. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS, conforme a los numerales 7.3, 7.3.1, 7.3.3, 7.3.4, cuando aplique. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente 5. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura del nuevo fabricante según numeral 7.3.2. 6. Informe del Estudio de Estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano Vigente. 7. Un ejemplar del producto terminado. 8. Muestras del producto terminado para análisis de acuerdo a lo establecido en el RTCA de Verificación de la Calidad vigente (En el caso de Costa Rica, no aplica). 9. Metodología Analítica validada según numeral 7.7. 10. Contrato con el nuevo fabricante de acuerdo a lo establecido en el numeral 7.4, requisitos de registro. 11. Estándares de acuerdo a lo detallado en el numeral 7.12. 12. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio. |

| TIPO DE MODIFICACIÓN | REQUISITOS |
|---|--|
| 13. Cambio de modalidad de venta | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Información que justifique el cambio emitido por el Titular o su Representante legal. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. |
| 14. Cambio de excipientes | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Formula Cual-cuantitativa por unidad de dosis según numeral 7.5. 4. Si el cambio es mayor al 10% aplicar lo que indica el RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente. 4.1 Muestras del producto terminado originales con sus especificaciones de acuerdo a lo establecido en el RTCA Verificación de la Calidad vigente. 4.2 Estándar de referencia del principio activo con su respectivo certificado, según numeral 4.3 Justificación técnica del cambio. NOTA: El punto 4.1 y 4.2 de este apartado no aplican para Costa Rica. 4.4 Metodología analítica actualizada y validada, cuando aplique. 5. Especificaciones del producto terminado actualizadas, cuando aplique. 6. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio. |
| 15. Cambio de información en el etiquetado primario y secundario. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente. 4. Documentación técnica que justifique el cambio emitido por el Titular o su Representante Legal. |

| TIPO DE MODIFICACIÓN | REQUISITOS |
|---|---|
| 16. Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente. 4. Declaración Jurada del titular del producto o Representante Legal en la que haga constar que las condiciones de fabricación con que fue presentado el estudio de estabilidad no ha sufrido cambios o en su defecto presentar el estudio de estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano vigente. 5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio. |
| 17. Cambio en el Representante Legal o del Profesional Responsable | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Poder otorgado de acuerdo a la legislación de cada Estado parte que acredite el cambio. |
| 18. Cambio o Actualización en las especificaciones del producto terminado | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Nuevas especificaciones del producto terminado que cumpla con lo establecido en el RTCA Verificación de Calidad vigente. 4. Justificación que respalde el cambio solicitado acompañado de la información científica en el que se apoya dicho cambio. 5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio |
| 19. Cambio o Actualización de la Metodología Analítica | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Descripción completa de los métodos de análisis (cuando no es farmacopeico) tomando en cuenta lo dispuesto en el RTCA Verificación de la Calidad vigente. 4. Documentación de validación según lo establecido en el RTCA de validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos vigente. 5. Justificación que respalde el cambio. 6. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio. |

| TIPO DE MODIFICACIÓN | REQUISITOS |
|--|---|
| 20. Ampliación de Indicaciones Terapéuticas | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Monografía terapéutica e inserto actualizado. 4. Estudios clínicos que respalden la nueva indicación. 5. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio. |
| 21. Cambio de Origen | <ol style="list-style-type: none"> 1. Comprobante de pago. 2. Solicitud firmada y sellada por el Profesional Responsable. 3. Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS, conforme a los numerales 7.3, 7.3.1, 7.3.3, 7.3.4, cuando aplique. 4. Nuevas etiquetas originales del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos según RTCA de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para uso Humano vigente 5. Nuevo Estudio de Estabilidad de acuerdo al RTCA de Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano Vigente. 6. Un ejemplar del producto terminado. 7. Muestras del producto terminado para análisis de acuerdo a lo establecido en el RTCA de Verificación de la Calidad vigente (En el caso de Costa Rica, no aplica). 8. Metodología analítica validada según numeral 7.7. 9. Estándares de acuerdo a lo detallado en el numeral 7.12. 10. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio |
| 22. Cambio de principio (s) activo (s) y sus sales, forma farmacéutica y concentración del producto. | Se debe realizar un nuevo registro sanitario. |

B. Modificaciones que deben notificarse a la Autoridad Reguladora y no requieren aprobación previa.

| TIPO DE MODIFICACIÓN | REQUISITOS |
|---|---|
| 1. Cambio del material o dimensiones del empaque secundario | 1. Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio 3. Empaques o sus proyectos. |
| 2. Cambio del diseño del etiquetado del empaque primario y secundario | 1. 1. Notificación firmada y sellada por el Profesional Responsable. 2. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio 3. Empaques o sus proyectos |
| 3. Descontinuación de presentaciones registradas | 3. 1. Notificación firmada y sellada por el Profesional responsable. 4. 2. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que declare el cambio. |
| 4. Cambio en la información de seguridad del producto. | 5. 1. Notificación firmada y sellada por el profesional responsable 6. 2. Documento emitido por el Titular o su Representante Legal que avale el cambio 7. 3. Monografía e inserto con el cambio señalado |
| 5. Cambio o ampliación de distribuidor | 1. Notificación firmada y sellada por el profesional responsable. 2. Documento legal que avale el cambio o la ampliación emitido por el titular o su representante legal. |

ANEXO 2 (NORMATIVO)

INFORMACIÓN A INCLUIR EN LA SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO.

1. Datos del producto

1.1 Nombre del producto.

1.2 Nombre de los principios activos cuando contenga uno o dos principios activos.

1.3 Forma farmacéutica.

1.4 Vía de administración.

1.5 Presentación del producto.

1.6 Vida útil propuesta y condiciones de almacenamiento.

1.7 Grupo terapéutico.

1.8 Modalidad de venta.

1.9 Tipo de producto (innovador, multiorigen, etc.).

- 1.10 Categoría de registro (nuevo, renovación).
- 1.11 Metodología analítica (farmacopeica y no farmacopeica).
- 1.12 Estándar de referencia, cuando aplique.

2. Datos del fabricante y acondicionador:

- 2.1 Nombre del o de los laboratorios que participan en la fabricación.
- 2.2 Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.
- 2.3 Etapa de fabricación.
- 2.4 País de laboratorio fabricante.
- 2.5 Número de Licencia Sanitaria o Permiso Sanitario de Funcionamiento y fecha de vencimiento (cuando sea nacional).

3. Datos del Titular del Producto:

- 3.1 Nombre.
- 3.2 Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.
- 3.3 País.

4. Datos del o los Distribuidores:

- 4.1 Nombre del o de los distribuidores.
- 4.2 Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.
- 4.3 Número de Licencia Sanitaria o Permiso Sanitario de Funcionamiento y fecha de vencimiento.

Nota: Para Honduras, El Salvador, estos datos son optativos.

5. Datos del Representante Legal:

- 5.1 Nombre.
- 5.2 Número de documento de identidad.
- 5.3 Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.

6. Datos de Profesional Responsable:

- 6.1 Nombre.
- 6.2 Número de documento de identidad.
- 6.3 Dirección, teléfono, fax y correo electrónico.
- 6.4 Número Colegiado o de Inscripción Químico Farmacéutico.

7. Leyenda que le dé carácter de Declaración Jurada a la solicitud.

--FIN DEL REGLAMENTO TÉCNICO--

ANEXO N° 2
GUÍA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS
REGISTROS URV-P-01-POI-01_G-01. EMITIDA POR LA DIRECCIÓN
NACIONAL DE MEDICAMENTOS



| | | |
|---|---|---------------------------------------|
|  | DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | Código URV-P-01-POI-01_G-01 |
| | PROCESO DE REGISTRO | Versión No. 01 |
| | GUIA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS | Página 1 de 11 |

GUÍA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS

| | | |
|---|---|--------------------------------|
|  | DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | Código URV-P-01-POI-01_G-01 |
| | PROCESO DE REGISTRO | Versión No. 01 |
| | GUIA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS | Página 2 de 11 |

Introducción

Este documento es una herramienta técnico-administrativa que tiene por objeto facilitar al usuario la inscripción de dichos productos ante la Dirección Nacional de Medicamentos

Según el Art. 21 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos los registros sanitarios se clasifican en Farmacéuticos, Naturales, Suplementos Nutricionales, Homeopáticos, Biológico y Biotecnológico.

Base Legal

Según el Art. 29 de la Ley de Medicamentos todo medicamento que se comercialice en el país debe tener una autorización previa por la Dirección Nacional de Medicamentos.

Todos los productos, deben tener un registro autorizado y vigente para su comercialización. Deben ser renovados cada cinco años y cualquier modificación al registro original se considera un Tramite Post Registro.

Objetivo general

EL objeto de la presente guía es desarrollar una herramienta que facilite la preparación de expedientes para la solicitud de inscripción de nuevos productos.

Definiciones

Medicamento: sustancia simple o compuesta, de origen natural, sintética o semisintética que tiene propiedades terapéuticas, profilácticas o diagnósticas y se presenta en una dosis y forma adecuada para su administración.

Medicamento Homeopático: sustancia farmacéutica que emplea microdosis de extractos vegetales, minerales, animales o mezclas de éstos, con fines terapéuticos y que deberá comercializarse bajo prescripción médica previo registro.

| | | |
|---|---|--------------------------------|
|  | DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | Código URV-P-01-POI-01_G-01 |
| | PROCESO DE REGISTRO | Versión No. 01 |
| | GUÍA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS | Página 3 de 11 |

Medicamento biológico: todo medicamento obtenido mediante procesos biotecnológicos registrados, autorizados y que se requieren para su expendio en Registro Sanitario correspondiente.

Medicamento biotecnológico: son medicamentos biológicos elaborados mediante la utilización de la biotecnología, puesto que constituyen proteínas obtenidas por la técnica ADN recombinante expresada en tejidos animales o en formas de vida microbianas.

Producto Farmacéutico: sustancia de origen natural, sintético, semisintético o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, empleada para prevenir, diagnosticar, tratar enfermedades o modificar una función fisiológica en los seres humanos.

Producto Natural: es aquel que su composición contiene principios activos, partes obtenidas directamente o mediante procedimientos específicos de vegetales, minerales o animales, cuyo uso está habilitado y justificado por la práctica de la medicina tradicional o buen por estudios científicos

Suplemento Nutricional: sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser ingeridas por la vía oral para complementar los nutrientes presentes normalmente en los alimentos, éstas pueden ser vitaminas, minerales, aminoácidos, carbohidratos, proteínas, grasas o mezclas de estas sustancias con extractos de origen vegetal, animal o enzimas, excepto hormonas y su combinación con vitaminas. El término es sinónimo de complemento alimenticio, suplemento nutritivo, suplemento dietético y suplemento vitamínico.

PARA LA SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN DE NUEVO REGISTRO TODOS LOS PRODUCTOS DEBEN ASEGURAR CALIDAD, EFICACIA Y SEGURIDAD SEGÚN EL ART. 1 DE LA LEY DE MEDICAMENTOS

| | | |
|---|---|---------------------------------------|
|  | DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | Código URV-P-01-POI-01_G-01 |
| | PROCESO DE REGISTRO | Versión No. 01 |
| | GUIA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS | Página 4 de 11 |

En toda la documentación que se presente en cada uno de los sub-expedientes de *productos farmacéuticos* se deberá cumplir lo estipulado en el **RTCA 11.03.59:11 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO**, para las solicitudes de nuevo registro de *productos naturales medicinales* se deberá cumplir lo estipulado en el **RTCA 11.03.64:11 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. PRODUCTOS NATURALES MEDICINALES PARA USO HUMANO. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO** los cuales se pueden consultar en la página web de la DNM.

NOTA: Toda la documentación presentada en el expediente debe venir con número de folio en la esquina inferior derecha de la página.

ESTRUCTURA DE EXPEDIENTE PARA SOLICITUD DE REGISTRO*

| | |
|-------------------------------------|--|
| Sub-expediente Químico Farmacéutico | <ul style="list-style-type: none"> - Formulario de inscripción de especialidades farmacéuticas completo firmado - Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS (en caso que no se emita ese tipo de certificado CVL y BPM), cuando aplique. - Contrato de fabricación - Formula cuali-cuantitativa completa y en original - Especificaciones de producto terminado - Monografía química de los principios activos - Estudio de estabilidad - Etiquetas de empaque primario y secundario en original o sus proyectos - Información técnico-científica adicional que complemente la información del expediente y facilite la revisión. |
|-------------------------------------|--|

| | | |
|---|---|---------------------------------------|
|  | DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | Código URV-P-01-POI-01_G-01 |
| | PROCESO DE REGISTRO | Versión No. 01 |
| | GUIA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS | Página 5 de 11 |

| | |
|---|---|
| Sub-expediente Laboratorio Control de Calidad | <ul style="list-style-type: none"> - Copia de Fórmula cuali-cuantitativa completa - Copia de especificaciones de producto terminado - Especificaciones técnicas del material de empaque primario y sistema de cierre para cada una de las presentaciones comerciales a registrar. - Monografía química de los principios activos - Metodología analítica validada según RTCA vigente VALIDACION DE METODOS ANALITICOS PAR LA EVALUACION DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS. |
| Sub-expediente Médico | <ul style="list-style-type: none"> - Inserto, prospecto o instructivo del medicamento - Etiquetas de empaque primario y secundario en original o sus proyectos - Monografía Clínica del producto (información farmacológica) - Datos de prueba (cuando aplique) |

*Referencias para Registro de Productos Farmacéuticos: RTCA 11.01.04:10 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO, RTCA 11.01.02:04 PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ETIQUETADO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS PARA USO HUMANO, RTCA 11.03.47:07 PRODUCTOS FARMACEUTICOS. MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO. VERIFICACION DE LA CALIDAD y Libros Oficiales.

| | | |
|---|---|---------------------------------------|
|  | DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | Código URV-P-01-POI-01_G-01 |
| | PROCESO DE REGISTRO | Versión No. 01 |
| | GUIA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS | Página 6 de 11 |

Ventanilla del usuario pre-registro

La Ventanilla es el espacio dentro de las instalaciones del DNM, que facilitará a los usuarios el Registro Sanitario, actuando como punto de contacto del usuario con la Institución para la realización del trámite.

La Ventanilla de atención al usuario tiene dentro de sus funciones:

1. Recibir solicitudes y expedientes con su documentación y anexos para inscripción de nuevos registros
2. Entregar resoluciones de observaciones a las solicitudes de nuevo registro y entregar licencias de registros aprobados.
3. Recibir la correspondencia subsanando las observaciones realizadas por los analistas.
4. Emitir mandamiento de pago de licencias de registros
5. Recibir solicitudes de estatus de los trámites en proceso, cuando se exceda el tiempo estipulado.

Pasos para presentar solicitud nuevo registro

PASO Nº 1: PRESENTACIÓN DEL EXPEDIENTE Y COMPROBANTE DE PAGO

El usuario presentará el expediente con la documentación solicitada según el orden del formulario y el comprobante de pago cancelado con los aranceles según el Decreto Legislativo No. 417, el cual debe haber sido generado por el portal de pagos electrónicos.

Se hará una revisión preliminar en la ventanilla de recepción, mediante una lista de chequeo, para asegurar que el expediente esté completo y sus documentos correctamente ordenados y foliados. No se recibirán expedientes, ni documentos vencidos. Al ser recibido el expediente, se entregará al usuario su comprobante, junto con el recibo de pago del usuario.

Es muy importante proveer en su solicitud, una dirección de correo electrónico que sea efectiva como medio ágil de comunicación entre el usuario y la DNM.

| | | |
|---|---|--------------------------------|
|  | DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | Código URV-P-01-POI-01_G-01 |
| | PROCESO DE REGISTRO | Versión No. 01 |
| | GUIA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS | Página 7 de 11 |

PASO N° 2: REVISION TÉCNICA POR ANALISTAS

Con la recepción de los documentos en orden, y la asignación del número de solicitud, inicia el proceso de la revisión técnica.

El trámite dentro de la institución durará 16 semanas hábiles en promedio, si no se encuentra objeciones al expediente presentado, caso contrario, el proceso se puede retrasar proporcional al tiempo que el usuario tarde en subsanar las observaciones.

La revisión técnica puede resultar en las siguientes posibilidades:

a) *FAVORABLE*: con lo que se envía a sesión de Junta de Delegados para autorización de registro.

b) *OBSERVADO*: Los expedientes que se encuentren con deficiencias en su documentación o se les indique hacer correcciones en su contenido, serán notificados por correo electrónico para que pasen por la resolución a ventanilla de atención al usuario.

El profesional responsable deberá responder las observaciones en un plazo no mayor a un año calendario, de lo contrario el trámite será considerado abandonado y archivado.

La unidad de registro dará respuesta a la subsanación de las prevenciones, en un plazo no mayor a un mes a partir de la fecha de recepción de la correspondencia.

c) *DESFAVORABLE*: Cuando no se cumplan los requisitos señalados en el Reglamento correspondiente lo cual se notificará en ventanilla y el interesado podrá solicitar la devolución de la documentación presentada para registro.

| | | |
|---|---|--------------------------------|
|  | DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | Código URV-P-01-POI-01_G-01 |
| | PROCESO DE REGISTRO | Versión No. 01 |
| | GUIA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS | Página 8 de 11 |

PASO N° 3: EMISIÓN DE LICENCIA

Una vez el expediente esté favorable y aprobado por la Junta de Delegados se procederá a la elaboración de la Licencia del producto de conformidad al Art. 21 el Reglamento General de la Ley de Medicamentos y el usuario para retirar dicha licencia deberá cancelar los derechos correspondientes conforme el Decreto Legislativo No.417 que se pueden consultar en la página web de la DNM.

Junto con la Licencia del producto se entrega documento que especifica los pasos a seguir para la presentación comercialización y presentación de muestras para análisis del Laboratorio de Control de Calidad.

PASO N° 4: RECOLECCION DE MUESTRAS

Una vez aprobado el registro sanitario de un producto e importado o fabricado el primer lote, se desarrollarán los siguientes pasos:

a) El Profesional Responsable del producto deberá presentar solicitud de análisis al Laboratorio de Control de Calidad (formato se encuentra en www.medicamentos.gob.sv /Servicios/Descargables/Control de Calidad en Registro de Medicamentos), recibo por derecho de análisis cancelado y copia de Licencia de producto.

b) Unidad de Inspección y Fiscalización avisa al usuario cuando se realizará el muestro:

Para que se realice el muestreo debe estar disponible el producto (primer lote de comercialización) con certificado de análisis del lote a muestrear, el o los estándares de referencia y sus respectivos certificados de análisis, caso contrario no se llevará a cabo el muestreo.

| | | |
|---|--|--------------------------------|
|  | DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | Código URV-P-01-POI-01_G-01 |
| | PROCESO DE REGISTRO GUIA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS | Versión No. 01 |
| | | Página 9 de 11 |

NOTA: en caso de quedar muestras retenidas, debidamente identificadas con sello DNM, serán liberadas posterior al análisis.

c) Laboratorio de Control de Calidad notifica resultados de análisis por escrito.

Indicaciones para completar el formulario

El usuario deberá tramitar el registro correspondiente, completando el formulario disponible para descargar en la página web www.medicamentos.gob.sv (servicios > descargables > unidad de registro). La información deberá ser presentada impresa, sin tachones y firmada por el propietario/Representante legal o apoderado y el químico farmacéutico responsable del producto.

Nota: Todos los espacios del formulario deben completarse de lo contrario incluir N/A (No aplica).

I. PRESENTACIÓN DE DOCUMENTACIÓN:

En este apartado se detalla la documentación que deberá ser presentada en el expediente, así como también el orden a seguir dentro de cada sub-expediente (Químico Farmacéutico, Médico y de Laboratorio).

El usuario deberá especificar los folios que comprenden cada uno de los requisitos adjuntos. El foliado deberá ser **CORRELATIVO PARA TODA LA DOCUMENTACIÓN ADJUNTA** (No se aceptarán folios independientes por cada sub-expediente).

II. INFORMACIÓN DE LOS SOLICITANTES:

En esta sección deberá de especificarse toda la información referente al titular o propietario del producto, así como también los datos del representante legal o apoderado y del químico farmacéutico responsable de la especialidad.

| | | |
|---|---|--------------------------------|
|  | DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | Código URV-P-01-POI-01_G-01 |
| | PROCESO DE REGISTRO | Versión No. 01 |
| | GUIA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS | Página 10 de 11 |

III. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO:

Esta sección deberá ser llenada por completo ya que contiene la información más relevante del producto a registrar. Para los casos en el que el laboratorio fabricante sea el mismo laboratorio acondicionador, la información, aun siendo la misma, deberá duplicarse en los campos 38 al 42 de este apartado.

IV. INFORMACIÓN GENERAL DEL CERTIFICADO DE LIBRE VENTA (CLV) O CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO (CPP) (Cuando aplique):

Esta información deberá llenarse para todos los productos importados. Es necesario aclarar que el campo 52 es de uso exclusivo para la DNM.

V. INFORMACIÓN GENERAL DEL CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA.

De forma similar al apartado anterior, esta información deberá ser llenada para todos los productos importados o productos maquilados en el extranjero. En caso de contar con un laboratorio acondicionador, se deberá detallar la información del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de este último. Nótese que los campos 55 y 60 son de uso exclusivo para la DNM.

VI. INFORMACION GENERAL DEL(LOS) DISTRIBUIDOR(ES) NACIONAL(ES).

En este apartado deberá especificarse la información relacionada con el distribuidor nacional.

En caso de utilizar múltiples distribuidores, deberá de anexarse al formulario dicha información. (Utilizando el mismo formato de este apartado)

Anexar al formulario la información general de los distribuidores adicionales.

VII. INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO DE MATERIAL DE EMPAQUE.

| | | |
|---|--|--------------------------------|
|  | DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS | Código URV-P-01-POI-01_G-01 |
| | PROCESO DE REGISTRO GUIA DEL USUARIO PARA LA INSCRIPCIÓN DE NUEVOS REGISTROS | Versión No. 01 |
| | | Página 11 de 11 |

La información proporcionada en este apartado deberá corresponder exclusivamente al proyecto de material de empaque presentado para registro, mismo que se ha de utilizar para la comercialización de la especialidad en el país.

Para los casos en el que el laboratorio fabricante sea el mismo laboratorio acondicionador, la información, aun siendo la misma, deberá duplicarse en el campo 72.

VIII. INFORMACION FARMACOLOGICA GENERAL DEL PRODUCTO

Este apartado reúne el detalle de la información farmacológica necesaria para el registro sanitario del producto. Se deberá marcar con una "X" la documentación presentada. En caso de no presentar alguna de la documentación solicitada, deberán justificarse técnicamente los motivos correspondientes en el espacio para las observaciones de este apartado.

IX. DECLARACIÓN JURADA

Con la declaración jurada el usuario asume la responsabilidad por la información y documentación presentada.

X. PARA USO NOTARIAL (LEGALIZACION DE FIRMAS)

Esta sección será llenada UNICAMENTE si quien solicita el trámite no es quien se presenta a realizarlo.

XI. ESPACIO DE USO EXCLUSIVO DEL DNM

Este apartado será llenado por los funcionarios que reciben la documentación, especificando su nombre, firma, fecha de recepción. El usuario deberá escribir su nombre y firma UNICAMENTE cuando haya recibido el desprendible del formulario completo.

CUALQUIER CONSULTA PUEDE DIRIGIRSE AL CORREO ELECTRÓNICO:
notificaciones.registro@medicamentos.gob.sv

ANEXO N° 3
MODELO DE CONTRATO DE REGENCIA DE ESTABLECIMIENTO

NÚMERO *****. LIBRO *****. CONTRATO DE REGENCIA. En la ciudad de *****, a las ***** horas y ***** minutos, del día ***** de ***** de dos mil *****.- Ante mí, ***** Notario de este domicilio, COMPARECEN: ***** de ***** años de edad, ***** (ocupación del propietario como Estudiante, Licenciado(a) en Administración de Empresas, Empresario, Doctor en Medicina), de este domicilio ***** (domicilio del otorgante), a quien conozco, portador de su Documento Único de Identidad número *****, con Número de Identificación Tributaria *****, quien en el transcurso de este instrumento se denominará “el propietario o contratante”; y ***** de ***** años de edad, ***** (Profesión del regente del establecimiento: Licenciado en Química y Farmacia) del domicilio de la ciudad de *****, a quien conozco, portador de su Documento Único de Identidad número *****, con Número de Identificación Tributaria *****, inscrito(a) en la Junta de Vigilancia de la Profesión Química Farmacéutica respectiva bajo el número *****, quien en el transcurso del presente instrumento se denominará el “el contratista o regente”, y ME DICEN: Que celebran el presente contrato de prestación de servicios profesionales de acuerdo con las siguientes cláusulas: I) OBJETO: El primero como propietario del establecimiento (médico, odontológico, químico farmacéutico, laboratorio clínico) denominado *****, situado en ***** (dirección autorizada por la Dirección Nacional de Medicamentos en los casos de establecimientos ya autorizados), inscrito en la Dirección Nacional de Medicamentos bajo el número ***** (en caso que sea para apertura introducir la siguiente oración: “el cual se encuentra en proceso de inscripción ante la

Dirección Nacional de Medicamentos.”.), contrata al(a) segundo(a) como REGENTE del establecimiento mencionado, quien desempeñara la regencia en el siguiente horario ***** y quién tendrá a su cargo la dirección técnica del establecimiento en mención, cerciorándose que éste funcione adecuadamente conforme lo prescrito en la Ley, así como lo determinado por la Dirección Nacional de Medicamentos para su funcionamiento. II) OBLIGACIONES DEL PROPIETARIO: El propietario del establecimiento queda obligado a proporcionar al regente, lo necesario para que éste desempeñe eficientemente las actividades profesionales de que se ha hecho referencia y tenerlo informado oportunamente en todo lo que las autoridades respectivas resuelvan sobre el funcionamiento del establecimiento. III) PLAZO: El plazo de este Contrato es de *****, contado a partir de la fecha de aprobación del mismo por la Dirección Nacional de Medicamentos, y prorrogable por otro período igual. En caso de darse por finalizado el presente contrato, una de las partes notificará al otro con ***** días de anticipación por escrito, así mismo estos deberán informar treinta días antes de que se haga efectiva la renuncia, a la Dirección Nacional de Medicamentos. IV) HONORARIOS: El contratante pagará al regente en concepto de honorarios la cantidad de ***** DÓLARES DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA, que se pagarán por medio de ***** cuotas mensuales de *****. Los pagos antes mencionados se efectuarán en el establecimiento. V) TERMINACIÓN DEL CONTRATO: El presente contrato se tendrá por finalizado por las siguientes circunstancias: a) Por concluir el plazo establecido en la cláusula III; b) Por falta de pago de una mensualidad en los honorarios profesionales; y c) Por no cumplir cualquiera de las partes en sus obligaciones aquí pactadas. Así se expresaron los comparecientes a quienes expliqué los efectos legales de este instrumento, y leído que les hube íntegramente lo escrito en un solo acto sin interrupción, ratifican su contenido y firmamos. DOY FE.

Nota:

Para la redacción de los documentos se deberán tomar en cuenta los siguientes aspectos:

El contrato deberá otorgarse en escritura pública o en documento privado reconocido ante Notario.

De conformidad a lo establecido en el artículo 50 Inciso Segundo de la Ley de Notariado, los contratos no pueden otorgarse en acta notarial.

ANEXO N° 4
MODELO DE PODER DE PROFESIONAL RESPONSABLE
OTORGADO A FAVOR DE QUÍMICO FARMACÉUTICO, EN
ESCRITURA PÚBLICA

Número _____ (Número del instrumento otorgado).- En la ciudad de _____ (domicilio del otorgamiento), a las _____ (hora), del día _____ (día), del mes de _____ (mes), del año _____ (año). Ante mí, _____ (nombre del notario), Notario, del domicilio de _____ (domicilio del notario), departamento de _____ (departamento del domicilio del notario), comparece _____ (nombre del poderdante), _____ (profesión del poderdante), del domicilio de _____ (domicilio del poderdante), departamento de _____ (departamento del domicilio del poderdante), _____ (nacionalidad), portador de su Documento Único de Identidad número _____ (número de Documento Único de Identidad), actuando en su calidad de _____ (representante legal, o bien apoderado especial), de _____ (nombre de la sociedad a quien representa), _____, de nacionalidad _____, cuya personería más adelante relacionaré, Y ME DICE: que en representación de su mandante, confiere PODER DE PROFESIONAL RESPONSABLE a favor de _____ (nombre del apoderado), de _____ (edad del apoderado), _____ (profesión), del domicilio de _____ (domicilio del apoderado), _____ (nacionalidad del apoderado), con Documento Único de Identidad número _____ (número de Documento Único de Identidad del apoderado), inscrito ante la Junta de Vigilancia de la Profesión Química Farmacéutica bajo el número _____ (Número de inscripción en la Junta de Vigilancia de la Profesión Química Farmacéutica de la Dirección Nacional de Medicamentos), para que en nombre de _____ (nombre de la persona natural o jurídica que otorga el poder), actúe como _____ (apoderado o profesional responsable), ante la Dirección Nacional de Medicamentos, la Junta de Vigilancia de la Profesión Química Farmacéutica, y demás autoridades

competentes, en lo que respecta a la obtención de Registros Sanitarios de Especialidades Farmacéuticas y afines, y/o cosméticos similares, que sean fabricados o elaborados por _____ (nombre de la persona natural o jurídica que otorga el poder), vise y redacte las solicitudes pertinentes; tramite la introducción e importación de estos productos; para que registre cambios en las fórmulas de composición; y en general, lleve a cabo todas las gestiones necesarias para lograr su cometido. Yo, el suscrito Notario, DOY FE: a) de haberle explicado los efectos legales del presente instrumento b) de ser legítima la personería con la que comparece, por haber tenido a la vista: _____

_____ (documentos con los cuales se legitima la personería jurídica del poderdante), documento debidamente legalizado por las autoridades competentes _____ (nombre de la autoridad competente: Registro de Comercio o, bien, las embajadas que han seguido la cadena de auténticas para su legalización e incorporación de efectos jurídicos en El Salvador de instrumentos otorgados en el extranjero), y en el cual consta que el compareciente tiene facultades suficientes para otorgar poderes como este, y se da fe de la existencia legal de la persona jurídica que otorga este instrumento (si el poderdante fuera una persona jurídica). Así se expresó al compareciente a quién explico los efectos legales del presente instrumento y leído que le hube íntegramente, todo lo acá escrito, en un solo acto, sin interrupción, ratifica su contenido y firmamos. Doy fe.

Firma del poderdante

Firma del Notario

ANEXO N° 5
MODELO DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN DE PROFESIONAL
RESPONSABLE A LA DNM

SEÑOR DIRECTOR DE LA DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS:

_____ (Nombre del solicitante), _____ (edad), Químico Responsable, _____ (domicilio), actuando en nombre y representación, en mi carácter de profesional responsable de la sociedad _____ (nombre de la sociedad peticionaria), con domicilio en _____ (domicilio del solicitante); a usted con el debido respeto EXPONGO:

Que presento, en original y fotocopia, el Poder otorgado a mi favor que me acredita como profesional responsable químico farmacéutico de la mencionada sociedad, en lo correspondiente a la inscripción y cualquier otro trámite referente a medicamentos, especialidades farmacéuticas, productos cosméticos e higiénicos, insumos médicos, para que sean confrontados entre sí, y posteriormente se me devuelva el original.

De todo lo anteriormente expuesto PIDO:

Que habiendo cancelado los derechos de inscripción requeridos, se inscriba en el respectivo REGISTRO DE PROFESIONALES RESPONSABLES que lleva la Dirección Nacional de Medicamentos el poder que adjunto.

Señalo para oír notificaciones la siguiente dirección _____ (dirección del domicilio u oficina). También, comisiono mediante este escrito para recibir notificaciones, prevenciones, y toda resolución relacionada a esta solicitud a _____ (nombre de los comisionados) Quien se identifica _____ (Documento Único de Identidad).

_____ (Domicilio del solicitante), _____ (fecha).

ANEXO N° 6
MODELO DE PODER ESPECIAL OTORGADO A FAVOR DE
ABOGADO COMO APODERADO LEGAL

Número _____ (Número del instrumento otorgado).- En la ciudad de _____ (domicilio del otorgamiento), a las _____ (hora), del día _____ (día), del mes de _____ (mes), del año _____ (año). Ante mí, _____ (nombre del notario), Notario, del domicilio de _____ (domicilio del notario), departamento de _____ (departamento del domicilio del notario), comparece _____ (nombre del poderdante), _____ (profesión del poderdante), del domicilio de _____ (domicilio del poderdante), departamento de _____ (departamento del domicilio del poderdante), _____ (nacionalidad), portador de su Documento Único de Identidad número _____ (número de Documento Único de Identidad), actuando en su calidad de _____ (Administrador único, representante legal, o bien apoderado especial), de _____ (nombre de la sociedad a quien representa), la cual puede abreviarse como _____ (abreviatura inscrita en el Registro de Comercio), de nacionalidad _____, con número de Identificación Tributaria _____ (número de Identificación Tributaria), personería que doy fe de ser legítima y suficiente por haber tenido a la vista: a) testimonio de escritura pública de constitución de la sociedad _____ (nombre del poderdante), otorgada en la ciudad de _____ (domicilio de la sociedad), a las ____ (hora), con _____ (minutos), del día _____ (día), de _____ (mes), del año _____ (año), ante los oficios notariales de _____ (nombre del notario), inscrita en el Registro de Comercio; de la cual consta que su naturaleza y denominación son los ya mencionados y que dentro de su finalidad está el otorgar actos como el presente; que la administración de la sociedad está encomendada a _____ (cargo del encargado); que la presentación judicial y extrajudicial, y el uso de la firma social le corresponde al _____ (cargo del encargado para tales funciones), o

al que haga sus veces, quien podrá actuar con las más amplias facultades; b) testimonio de escritura pública de modificación de pacto social de la sociedad en mención, otorgada en la ciudad _____ (domicilio del otorgamiento), a las ____ (hora), del día _____, de ____ (mes), de _____ (año), ante los oficios del notario _____ (nombre del notario), inscrita en el Registro de Comercio al número _____ (número de inscripción), del libro _____ (libro de la inscripción), del Registro de Sociedades del Registro de Comercio, de la cual consta que se modificó la sociedad en mención en cuanto a _____ (hacer mención de las modificaciones realizadas al pacto social relevantes a este acto); c) certificación extendida en _____ (domicilio donde se certificó), el día _____ (día), de _____ (mes), del año _____ (año), por _____ (nombre del que certificó), secretaria de la Junta General de Accionistas, inscrita bajo el número _____ (número de inscripción), del libro _____ (libro de inscripción) del Registro de Sociedades del Registro de Comercio, en la cual consta que según el acta _____ (número de acta), de la sesión de Junta General de Accionistas, en su punto _____ (número del punto), se reeligió _____ (cargo de la persona quien tiene la representación legal), para el presente período que vence _____ (fecha del vencimiento), por lo cual, se encuentra suficientemente facultado para otorgar actos como el presente. Y ME DICE: que otorga PODER ESPECIAL a favor de _____ (nombre del apoderado), _____ (edad), _____ (profesión), del domicilio de _____ (domicilio), y nacionalidad _____ (nacionalidad del apoderado), para que en nombre y representación de _____ (nombre del poderdante), pueda tramitar ante las autoridades competentes de la República de El Salvador, todos

los asuntos relacionados con los registros sanitarios de las Especialidades Farmacéuticas y Cosméticas, propiedad de dicha empresa, siendo además el abogado responsable para realizar los trámites legales correspondientes a todos los productos ya inscritos y a los que en el futuro se inscriban propiedad de _____ (nombre del poderdante), queda en este acto facultado para dar ante dichas autoridades, todos los requerimientos solicitados, presentar solicitudes, recibir la documentación pertinente y hacer todo aquello bajo su alcance para cumplir con su mandato. Así se expresó el compareciente a quien explique los efectos legales de este instrumento, y leído que le fue por mí lo escrito en un solo acto manifestó que está redactado bajo su entera satisfacción, ratificó su contenido y firmamos.

Firma del poderdante

Firma del Notario

ANEXO N° 7
MODELO DE SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN DE APODERADO LEGAL ANTE
LA DNM

Señor Director de la Dirección Nacional de Medicamentos:

_____ (Nombre del solicitante), _____ (edad),
_____ (profesión), _____ (domicilio), actuando en
nombre y representación, en mi carácter de _____ (abogado) de la
sociedad _____ (nombre de la sociedad peticionaria), con
domicilio en _____ (domicilio del solicitante); a usted con el
debido respeto EXPONGO:

Que presento, en original y fotocopia, el PODER ESPECIAL DE ABOGADO,
que me acredita como APODERADO ESPECIAL, de la mencionada sociedad,
en lo correspondiente a la inscripción y cualquier otro trámite referente a
Especialidades Farmacéuticas, para que sean confrontados entre sí, y
posteriormente se me devuelva el original.

Por todo lo anteriormente expuesto PIDO: Que habiendo cancelado los
derechos de inscripción requeridos, se inscriba en el respectivo REGISTRO DE
APODERADOS que lleva la Dirección Nacional de Medicamentos, el poder que
adjunto.

Señalo para oír notificaciones la siguiente dirección _____
(dirección del domicilio u oficina). También, comisiono mediante este escrito
para recibir notificaciones, prevenciones, y toda resolución ateniendo a esta
solicitud a _____ (nombre de los comisionados) quien se identifica
_____ (Documentos Únicos de Identidad).

_____ (Domicilio del solicitante), _____ (fecha).

ANEXO N° 8
MANDAMIENTO DE PAGO POR INSCRIPCIÓN DE REGISTRO
SANITARIO NUEVO

TRÁMITE DE MANDAMIENTO DE PAGO

El mandamiento de pago para cada trámite que se solicitará ante la Dirección Nacional de Medicamentos es un formato previamente establecido por dicha entidad, es emitido desde el portal de e-pagos con el usuario que le fue asignado al Profesional Responsable, y al momento de su emisión se deberán verificar los siguientes detalles: (Ver Figura a continuación)

1. Nombre del usuario (puede ser el nombre del Profesional Responsable o Titular del registro según se haya solicitado desde la inscripción.
2. El costo del trámite en US Dólares.
3. Número correlativo del mandamiento de pago, el cual se debe colocar en las solicitudes de trámites que se realizan.
4. Tipo de trámite a realizar, está relacionado con los artículos de la Ley de Medicamentos de El Salvador.
5. Nombre del medicamento o producto para el cual se está solicitando el trámite.
6. Fechas de emisión y de vencimiento del mandamiento de pago.
7. Identificación de la copia que queda en poder del banco y la copia que queda en poder del usuario.

MANDAMIENTO DE PAGO POR INSCRIPCIÓN DE REGISTRO SANITARIO NUEVO.

| | | | | | |
|---|--|---|---------------|----------------|--------------|
| | | DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS | | | |
| | | NIT 0614-020312-105-7 | | | |
| | | MANDAMIENTO DE INGRESOS | | Decreto 417 | |
| | | UNIDAD DE REGISTRO PRE - PAGOS VARIOS WEB | | | |
| 1 | Cliente: E4444 - LABORATORIOS DE EL SALVADOR, S.A. DE C.V. | 2 | Por: \$300.00 | 3 | No.: 1234567 |
| Por Cuenta de: | | | | | |
| 85803099152 | ART. 1- PRODUCTOS FARMACELUTICOS - INSCRIPCION NACIONALES | 4 | | | \$ 300.00 |
| | NIFUX 200 mg TABLETAS | 5 | | | |
| Emitido: 2015/09/21 | | | | | |
| Vencimiento: 2015/12/21 | | 6 | | Copia: Banco | 7 |
| Este mandamiento de ingreso será valido con la CERTIFICACIÓN DE LA MAQUINA Y EL SELLO del colector autorizado o con el comprobante del pago electrónico y podrá ser pagado en la red de las Agencias del Banco Agrícola, S.A. | | | | | |
| | | DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS | | | |
| | | NIT 0614-020312-105-7 | | | |
| | | MANDAMIENTO DE INGRESOS | | Decreto 417 | |
| | | UNIDAD DE REGISTRO PRE - PAGOS VARIOS WEB | | | |
| Cliente: E4444 - LABORATORIOS DE EL SALVADOR, S.A. DE C.V. | | Por: \$300.00 | | No.: 1234567 | |
| Por Cuenta de: | | | | | |
| 85803099152 | ART. 1- PRODUCTOS FARMACEUTICOS - INSCRIPCION NACIONALES | | | | \$ 300.00 |
| | NIFUX 200 mg TABLETAS | | | | |
| Emitido: 2015/09/21 | | | | | |
| Vencimiento: 2015/12/21 | | | | Copia: Cliente | |
| Este mandamiento de ingreso será valido con la CERTIFICACIÓN DE LA MAQUINA Y EL SELLO del colector autorizado o con el comprobante del pago electrónico y podrá ser pagado en la red de las Agencias del Banco Agrícola, S.A. | | | | | |

El mandamiento de pago para cada trámite que se solicitará ante la Dirección Nacional de Medicamentos es un formato previamente establecido por dicha entidad, es emitido desde el portal e-pagos con el usuario que le fue asignado al Profesional Responsable y consta de las siguientes características: 1. Nombre del usuario (puede ser el nombre del PR o del titular del registro), 2. Costo del trámite, 3. Número correlativo del mandamiento, el cual, se debe colocar en las solicitudes de trámite, 4. Tipo de trámite a realizar, está relacionado con los artículos de la Ley de Medicamentos, 5. Nombre del medicamento o producto, 6. Fechas de emisión y vencimiento del mandamiento, 7. Identificación de la copia que queda en poder del banco y la copia que queda en poder del usuario.

ANEXO N° 9
SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN DE REGISTRO RECIBIDA EN
VENTANILLA DE NUEVOS REGISGTROS Y ASIGNACIÓN DE
NÚMERO DE PF

SOLICITUD DE INSCRIPCIÓN DE REGISTRO RECIBIDA EN VENTANILLA DE NUEVOS REGISTROS DE LA DNM



DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS
FORMULARIO PARA EL REGISTRO SANITARIO O INSCRIPCIÓN DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS



URV-P-01-POI-01_H-01

| | | |
|--|--------------------------------------|----------------------------------|
| NIFUX 200 mg TABLETS | Nº DE SOLICITUD | Nº DE COMPROBANTE DE PAGO |
| <small>NOMBRE DEL PRODUCTO (como se comercializa en El Salvador)</small> | <small>ESPACIO EXCLUSIVO DNM</small> | |

I. PRESENTACION DE LA DOCUMENTACIÓN

| REQUISITOS | NUMERACION DE FOLIOS | PRESENTA EL REQUISITO (ESPACIO EXCLUSIVO DNM) | |
|--|----------------------|---|----|
| | | SI | NO |
| 1. FORMULARIO | FOLIOS: 1-5 | | |
| SUB-EXPEDIENTE QUÍMICO FARMACÉUTICO | | | |
| 2. CERTIFICADO DE LIBRE VENTA (cuando aplique) | FOLIOS: --- | | |
| 3. CERTIFICADO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA (cuando aplique) | FOLIOS: --- | | |
| 4. CONTRATO DE FABRICACIÓN (cuando aplique) | FOLIOS: --- | | |
| 5. FÓRMULA CUANTITATIVA ORIGINAL | FOLIOS: 6 | | |
| 6. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO ORIGINAL | FOLIOS: 7 | | |
| 7. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD | FOLIOS: 8-10 | | |
| 8. MONOGRAFÍA QUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS ORIGINAL | FOLIOS: 11-13 | | |
| 9. PROYECTO DE EMPAQUE (PRIMARIO Y SECUNDARIO) | FOLIOS: 14-15 | | |
| 10. INFORMACIÓN TÉCNICA CIENTÍFICA ADICIONAL (opcional) | FOLIOS: 16-18 | | |
| SUB-EXPEDIENTE DE LABORATORIO | | | |
| 11. FÓRMULA CUANTITATIVA COPIA | FOLIOS: 19-20 | | |
| 12. ESPECIFICACIONES DE PRODUCTO TERMINADO COPIA | FOLIOS: 21 | | |
| 13. MONOGRAFÍA QUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS COPIA | FOLIOS: 22-23 | | |
| 14. MÉTODO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO | FOLIOS: 24-25 | | |
| SUB-EXPEDIENTE MÉDICO | | | |
| 15. EJEMPLAR DE INSERTO, PROSPECTO O INSTRUCTIVO | FOLIOS: 26-28 | | |
| 16. PROYECTO DE EMPAQUE (PRIMARIO Y SECUNDARIO) | FOLIOS: 29-31 | | |
| 17. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA | FOLIOS: 32-33 | | |
| 18. DATOS DE PRUEBA (cuando aplique) | FOLIOS: --- | | |

II. INFORMACIÓN DE LOS SOLICITANTES

| | | |
|---|--|-------------------------------|
| LABORATORIOS DE EL SALVADOR, S.A. DE C.V. | | |
| 1. NOMBRE, RAZÓN O DENOMINACIÓN SOCIAL DEL TITULAR/PROPIETARIO DEL PRODUCTO | | |
| N/A | N/A | 0514-280582-102-1 |
| 2. DNI Nº (Si es a título como persona natural) | 3. CARNET DE RESIDENTE Nº (Si es a título como persona natural y es extranjero) | 4. NT |
| 15 CALLE ORIENTE Y 2ª. AVENIDA, #145 ZONA INDUSTRIAL MERLIOT, LA LIBERTAD, EL SALVADOR | | |
| 5. DOMICILIO PRINCIPAL (Calle/Avenida/Nombre Colonia/Carrizal/Municipio/Departamento/País) | | |
| 2222-1200 | 2222-1200 | registros@labsel.com |
| 6. TELÉFONO | 7. FAX | 8. CORREO ELECTRÓNICO |
| NOTARIO, DR. MANUEL ANTONIO PINEDA HERRERA | [] REPRESENTANTE LEGAL [X] APODERADO | |
| 9. PROFESIÓN Y NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL/APODERADO | | |
| 01344558-0 | DNM-24-AP-2018 | |
| 10. DNI Nº | 11. PODER/INSERTO DNM Nº AP o PJ | |
| CONDOMINIO SAN FRANCISCO, CALLE LA MASCOTA # 813, OFICINA 2-B | | |
| 12. DOMICILIO PRINCIPAL (Calle/Avenida/Nombre Colonia/Carrizal/Municipio/Departamento) | | |
| 2243-5000 | 2243-5000 | notario@labsel.com |
| 13. TELÉFONO | 14. FAX | 15. CORREO ELECTRÓNICO |

ASIGNACIÓN DE NÚMERO DE PF (Número de Expediente de Registro Sanitario)

| COMPROBANTE DEL SOLICITANTE | |
|---|-------------------------|
| | 98. FECHA PRESENTACION: |
| 99. NOMBRE ESPECIALIDAD | 100. N° PF |
| 105. REFERENCIA DE SOLICITUD N° | 106. FECHA DE RECEPCIÓN |
| 107. SELLO DE RECIBIDO DE VENTANILLA DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS / FIRMA DE LOS FUNCIONARIOS QUE RECIBIERON | |

Nitor 200mg tableta

PF 1606037

Marika Salmerón

ANEXO N° 10
NOTIFICACIÓN DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS DE
OBTENCIÓN DE LICENCIA.



DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS
NOTIFICACIÓN DE LA UNIDAD DE REGISTRO



Santa Tecla, La Libertad, 10 de Marzo de 2016.-

Lic. ANA VERÓNICA GUARDADO SÁNCHEZ
PRESENTE.-

En referencia a su solicitud de nuevo registro del producto **NIFUX 200 mg TABLETAS**, sometido bajo la modalidad de "Nuevo proceso" implementado por ésta unidad a partir de Enero 2013, nos complace informarle que se ha emitido resolución favorable y se le está entregando junto a esta notificación la Licencia **F081810032016** que respalda la autorización para fabricar y/o importar el producto. En esta modalidad hay algunas diferencias importantes a conocer:

- 1- No se han presentado muestras ni realizado aún los análisis de laboratorio de Control de calidad.
- 2- Usted deberá notificar por escrito al laboratorio de control de calidad, cuando se haya fabricado y/o importado el primer lote y pagar los derechos correspondientes según los aranceles establecidos por el decreto legislativo N° 417 en su artículo 30.
- 3- Indicar la dirección exacta donde nuestros inspectores podrán visitarlos para tomar las muestras en forma aleatoria y según las cantidades especificadas en el RTCA 11.03.47:07 anexo A.
- 4- Los inspectores de la DNM, levantarán acta en que se haga constar la cantidad y tipo de muestras recolectadas. Una vez se haya cumplido dicho requisito, pueden iniciar la comercialización del producto.
- 5- En caso los resultados obtenidos estén fuera de especificaciones, y por lo tanto rechazadas por insatisfactorias, el fabricante y/o distribuidor, se comprometen a retirar del mercado en forma inmediata todo el producto y proceder a la destrucción del lote cumpliendo con las normas ambientales.
- 6- El fabricante y/o distribuidor, puede solicitar una segunda evaluación de su producto, de acuerdo al artículo 47 de la Ley de Medicamentos. Este nuevo análisis, debe corresponder a un lote diferente y no podrá continuar con la comercialización, mientras no se tengan los resultados del segundo análisis.
- 7- Firmo esta notificación en manifestación de enterado y aceptación de las condiciones enumeradas.

Lic. ANA VERÓNICA GUARDADO SÁNCHEZ
PROFESIONAL RESPONSABLE

ANEXO N° 11

MANDAMIENTO DE PAGO POR DERECHOS DE COMERCIALIZACIÓN Y EMISIÓN DE LICENCIA SANITARIA.

| | |
|---|---|
|  |  |
| DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS NIT 0614-020312-105-7 MANDAMIENTO DE INGRESOS UNIDAD DE REGISTRO PRE | |
| Decreto 417 | |
| Por \$ 102.00 No.: 1028724 | |
| Ciente: PP49 - Por Cuenta de: | |
| 85803099002 | ART. 2- PRODUCTOS FARMACEUTICOS - LICENCIA DE FABRICACION (PP49- LABORATORIOS DE EL SALVADOR, S.A. DE C.V.) PARA EL PRODUCTO NIFUX 200 MG TABLETAS \$ 52.00 |
| 85803099004 | ART. 3- PRODUCTOS FARMACEUTICOS - DERECHOS ANUALES DE COMERCIALIZACION NACIONAL Ejercicio Corriente (PP49- LABORATORIOS DE EL SALVADOR, S.A. DE C.V.) Pago de Anualidad - 2016 \$ 50.00 |
| Emitido: 2016/03/10 | NPE: 0620 0102 0020 1506 2200 1028 7245 |
| Vencimiento: 2016/03/17 |  (415)7419700006206(3902)0000010200(96)20150622(8020)01028724 |
| | \$ 102.00 Copia: Cliente Usuario: maritza |
| <small>Este mandamiento de ingreso será válido con la CERTIFICACION DE LA MAQUINA Y EL SELLO del colector autorizado o con el comprobante del pago electrónico y podrá ser pagado en la red de las Agencias del Banco Agrícola, S.A</small> | |

ANEXO N° 12

MANDAMIENTO DE PAGO POR DERECHOS DE ANÁLISIS

| | | |
|--|---|---|
|  | DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS NIT 0614-020312-105-7 MANDAMIENTO DE INGRESOS UNIDAD DE LABORATORIO - PAGOS VARIOS WEB |  |
| Decreto 417 | Por: \$543.58 | No.: 1234567 |
| Cliente: E4444 - LABORATORIOS DE EL SALVADOR, S.A. DE C.V. Por Cuenta de: | ART. 30- LABORATORIO - ANALISIS 1 PRINCIPIO ACTIVO NIFUX 200 mg TABLETA | \$ 543.58 |
| Emitido: 2015/12/04 Vencimiento: 2016/03/04 |  NPE:0620 0543 5820 1601 1900 1067 6238 (415)7419700006206(3902)0000054358(96)20160119(8020)01067623 | \$ 543.58 Copia: Banco Usuario: E4444 |
| Este mandamiento de ingreso sera valido con la CERTIFICACION DE LA MAQUINA Y EL SELLO del colector autorizado o con el comprobante del pago electrónico y podrá ser pagado en la red de las Agencias del Banco Agrícola, S.A. | | |

ANEXO N° 13

SOLICITUD DE ANÁLISIS A LA DNM DE PRODUCTO FABRICADO



**DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD
SOLICITUD DE ANALISIS
UCCPPRM-P-03-POI-03_H-03**



I. SOLICITUD DE EVALUACIÓN TÉCNICA

Solicitamos a Ustedes las pruebas analíticas que para verificación de la calidad corresponde efectuar al producto adjunto y que su Informe Técnico sea remitido a la Unidad de la DNM/Entidad respectiva, para continuar con el trámite solicitado:

| | |
|--|---|
| a) Trámite de registro Sanitario <input checked="" type="checkbox"/> | c) Requerimiento de carácter Oficial externo <input type="checkbox"/> |
| b) Trámite Cambio de Fórmula <input type="checkbox"/> | d) Requerimiento de carácter Oficial Interno <input type="checkbox"/> |
| RAZÓN DE LA SOLICITUD | |

II. IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO

| | | | |
|--|---------------------------|---|----------------------------|
| NIFUX 200 MG TABLETAS | | PF1606037 | F081810032016 |
| NOMBRE DEL PRODUCTO | | CODIGO DE EXPEDIENTE | No. DE REGISTRO (LICENCIA) |
| TABLETAS | | ORAL | 1234567 |
| FORMA FARMACEUTICA | | VIA DE ADMINISTRACION | Nº DE RECIBO CANCELADO |
| ANTIMICROBIANO, ANTIDIARREICO | 1 | MARZO 2016 | MARZO 2019 |
| CATEGORIA TERAPEUTICA | Nº DE LOTE | FECHA DE FABRICACION | FECHA DE VENCIMIENTO |
| LABORATORIOS DE EL SALVADOR | 120 kg (200,000 tabletas) | EL SALVADOR | |
| LABORATORIO FABRICANTE | TAMAÑO DE LOTE | PAIS DE PROCEDENCIA DEL PRODUCTO | |
| LABORATORIOS DE EL SALVADOR, S.A. DE C.V. | | | |
| NOMBRE DEL TITULAR/ PROPIETARIO | | | |
| ANA VERÓNICA GUARDADO SÁNCHEZ | | | |
| NOMBRE DEL QUÍMICO FARMACEUTICO RESPONSABLE DEL PRODUCTO EN EL SALVADOR | | FIRMA Y SELLO QUÍMICO FARMACEUTICO RESPONSABLE en EL SALVADOR | |
| CADA TABLETA CONTIENE: NIFUROXAZIDA 200.0 mg | | | |
| CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: CONSÉRVESE EN SU ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C | | | |
| NOMBRE Y CANTIDAD DE PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) POR UNIDAD DE DOSIS/CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y DE MANIPULACION PARA MUESTRO (HACER REFERENCIA A FOLIO ADJUNTO CUANDO APLIQUE) | | | |
| DISPENSADOR X 200 TABLETAS (CONTENIENDO 20 BLISTER DE PVC AMBAR Y ALUMINIO X 10 TABLETAS) | | | |
| PRESENTACIONES A COMERCIALIZAR Y EL TIPO(S) DE MATERIAL(ES) DE EMPAQUE PRIMARIO | | | |

DIRECCIÓN DONDE SE REALIZARÁ EL MUESTREO/PERSONA CONTACTO/TELÉFONO: 15 CALLE ORIENTE Y 2ª. AVENIDA, #145, ZONA INDUSTRIAL MERLIOT, LA LIBERTAD, EL SALVADOR. CONTACTO: LICDA. VERÓNICA GUARDADO TEL. 2222-1200

NOMBRE Y FIRMA DEL SOLICITANTE

III. ESPACIO DE USO EXCLUSIVO DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD DE LA DNM

| | |
|---------------------------------------|-----------------------|
| | |
| NOMBRE Y FIRMA DE QUIÉN RECIBE | |
| FECHA DE RECEPCION DE SOLICITUD | |
| OBSERVACIONES: | SELLO DEL LABORATORIO |
| CORRELATIVO DE INGRESO A LABORATORIO: | |

LA REFERENCIA DE LOS MÉTODOS DE ANÁLISIS FÍSICO, QUÍMICO Y MICROBIOLÓGICOS SE REALIZAN CONFORME A LO ESTABLECIDO EN LA LEY DE MEDICAMENTOS.

ANEXO N° 14
FORMATO DE ACTAS EMITIDAS POR LA DNM DURANTE EL
MUESTREO DE PRODUCTO FABRICADO

ACTA EMITIDA POR LA DNM DURANTE EL MUESTREO DEL PRODUCTO



DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS
UNIDAD DE INSPECCIÓN Y FISCALIZACIÓN
ACTA DE MUESTREO PARA ANÁLISIS DE
CONTROL DE CALIDAD
UIF-P-03-POI-04_H-03



En la ciudad de _____ departamento de _____ a
las _____ horas y _____ minutos, del día
_____ del mes de _____ del año dos mil _____.
Constituido/s el/los Inspector/es de la Dirección Nacional de Medicamentos:

_____, en
el establecimiento denominado _____
_____, propiedad de _____, ubicado en
_____.

Teniendo como Regente a _____
_____, Químico Farmacéutico/a inscrito/a ante la Junta de Vigilancia
de la Profesión Químico Farmacéutica bajo el número _____
_____. Siendo atendido/s por _____
_____, quien se identificó por
medio de _____.

en carácter de _____ y a quien le explicamos
el motivo de nuestra visita, la cual consiste en realizar el muestreo de/los productos
según Trámite de _____ Registro DNM; los cuales se
detallan a continuación: _____

ACTA EMITIDA POR LA DNM DURANTE EL MUESTREO DEL PRODUCTO

Se retira de muestra para análisis la cantidad de _____

del/los producto, el estándar (es) de referencia _____

consus respectivos certificado de analisis, dichos productos se encontraron
almacenados bajo las siguientes condiciones:

quedando sellado e identificado como: "Producto sellado por la D.N.M como muestra
de retención", la cantidad de _____

del/los producto bajo las mismas condiciones. Para constancia de la antes actuado
se procedió a dar lectura de la presente acta a _____, a quien se le
deja y recibe copia de la misma. Y no habiendo más que hacer constar se da por
terminada la presente acta que RATIFICAMOS Y FIRMAMOS.



**Espacio para colocar nombre y firma del
inspector de la DNM.**



**Espacio para colocar nombre y firma del
inspector de la DNM.**

**Espacio para nombre y firma de profesional
responsable de entregar producto muestreado y
sello del establecimiento titular del registro.**



ACTA EMITIDA POR LA DNM DE RETIRO DE SELLO DE PRODUCTO MUESTREADO



DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS
UNIDAD DE INSPECCIÓN Y FISCALIZACIÓN
ACTA DE RETIRO DE SELLOS
UIF-P-03-POI-07_H-02



En la ciudad de _____ departamento de _____ a las _____
horas y _____ minutos del día _____ del mes de _____ del año
dos mil _____, Presente (s) el (los) Suscrito(s) Inspector (es) de la Dirección Nacional de
Medicamentos: _____

En el establecimiento
denominado " _____ " propiedad de
_____ situado en _____
_____ de esta ciudad y departamento,
que tiene como responsable a _____. En este acto se
procede a levantamiento de sello y constatación de los productos detallados en "Inventario de
Productos Sellados" anexo al acta realizada en fecha _____

Durante la inspección fuimos atendidos por _____
_____ quien manifiesta ser _____ y se identificó por
medio de _____

A quien le explicamos el motivo de nuestra visita. No habiendo más que hacer constar se procedió a
dar lectura de la presente acta a _____ a
quien se le deja copia de la misma. Dándose por terminada la presente acta que RATIFICAMOS Y
FIRMAMOS.



Escribir en este espacio el nombre y la firma del
inspector de la DNM.



Escribir en este espacio el nombre y la firma del
inspector de la DNM.

| | |
|------------------------------------|-------------|
| República de El Salvador D.N.M. | |
| N°. Inscrip. | |
| Prop. | LA LIBERTAD |



Nombre, firma y sello del farmacéutico responsable
de entregar las muestras de producto terminado

Sello del establecimiento titular del
registro sanitario.

ANEXO N° 15

RESOLUCIÓN EMITIDA POR LA DNM DE APROBACIÓN DE ANÁLISIS



**DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS
LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD-DNM
NOTIFICACION DE RESULTADO DE ANALISIS
PRE REGISTRO**

UCCPPRM-P-03-POI-03_H-02



SMA-1603-0022

REFERENTE A SU SOLICITUD DE FECHA **14 DE MARZO DE 2016** , HACEMOS DE SU CONOCIMIENTO QUE EL PRODUCTO **NIFUX 200 mg TABLETA** , CON LICENCIA No **F081810032016** , LOTE **1** , FECHA DE VENCIMIENTO **03/2019** Y CODIGO DE INGRESO **PF1606037** . PROPIEDAD DE **LABORATORIOS DE EL SALVADOR, S.A. DE C.V.** HA SIDO EVALUADO BAJO No. DE CONTROL **16-0023** , OBTENIENDO UN RESULTADO **FAVORABLE**, POR QUE **CUMPLE** CON LAS ESPECIFICACIONES TECNICAS DE CALIDAD REQUERIDAS Y VERIFICADAS.

SE EXTIENDE LA PRESENTE EN SANTA TECLA, LA LIBERTAD, A LOS **29 DÍAS** DEL MES DE **MARZO** DEL AÑO **2016**

**ESPACIO PARA NOMBRE Y FIRMA DE
JEFE DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD
DE LA DNM**



JEFE DE LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD – DNM

ANEXO N° 16
PLANTILLA DE ENCABEZADO PARA LAS PÁGINAS DEL EXPEDIENTE DE
REGISTRO

NOMBRE DEL REQUISITO O CONTENIDO DEL DOCUMENTO

NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO

Principio Activo, Concentración por unidad de dosis

FORMA FARMACÉUTICA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

NIFUX

Nifuroxazida 200 mg

TABLETA

ESPECIFICACIONES FÍSICO-QUÍMICAS DE PRODUCTO

TERMINADO

NIFUX

Nifuroxazida 200 mg

TABLETA

ANEXO N° 17
FIGURAS EXPLICATIVAS DEL EXPEDIENTE DE REGISTRO

IDENTIFICACIÓN DEL SUB-EXPEDIENTE DE REGISTRO QUÍMICO FARMACÉUTICO

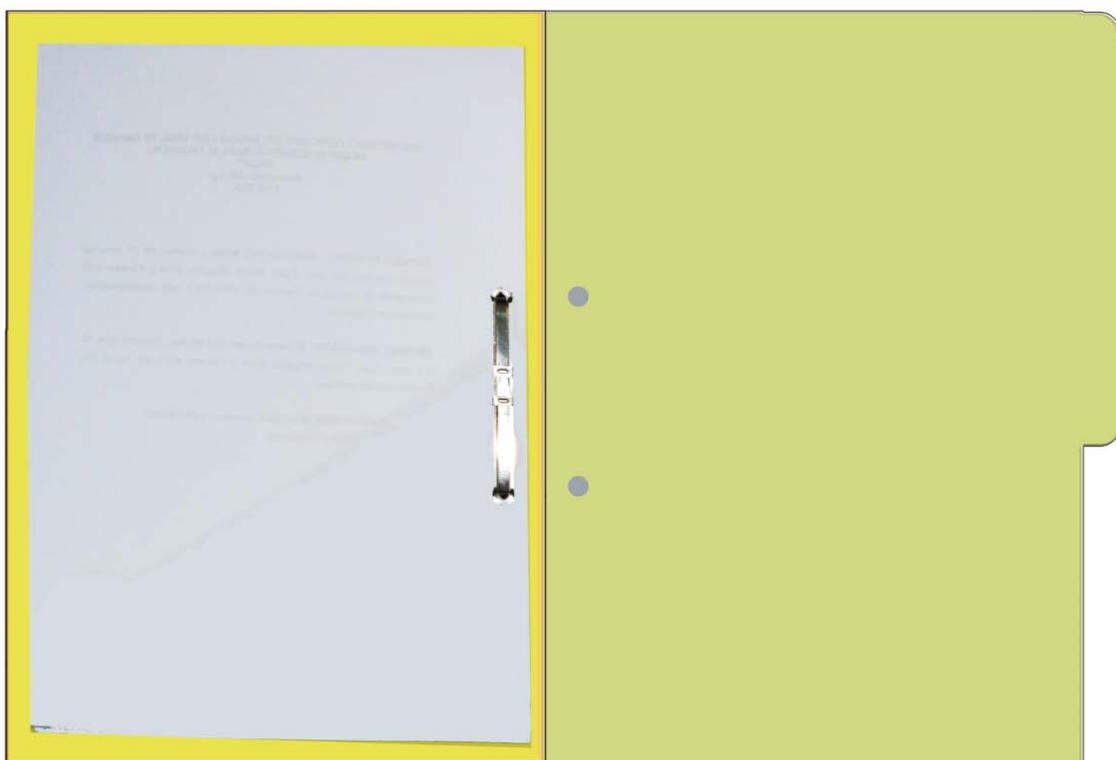
El sub-expediente Químico Farmacéutico se debe colocar en una carpeta de color amarillo

Debe colocar el fástener en la parte del frente de la carpeta, para facilitar colocar nuevos folios en la parte de atrás.

Debe colocar la etiqueta que identifique al producto, titular, fabricante y profesionales responsables del mismo.



COLOCACIÓN DE LOS FOLIOS EN EL SUB-EXPEDIENTE QUÍMICO FARMACÉUTICO. LOS NUEVOS FOLIOS SE IRÁN AGREGANDO EN LA PARTE DE ATRÁS DEL EXPEDIENTE, VISTA AL DORSO.

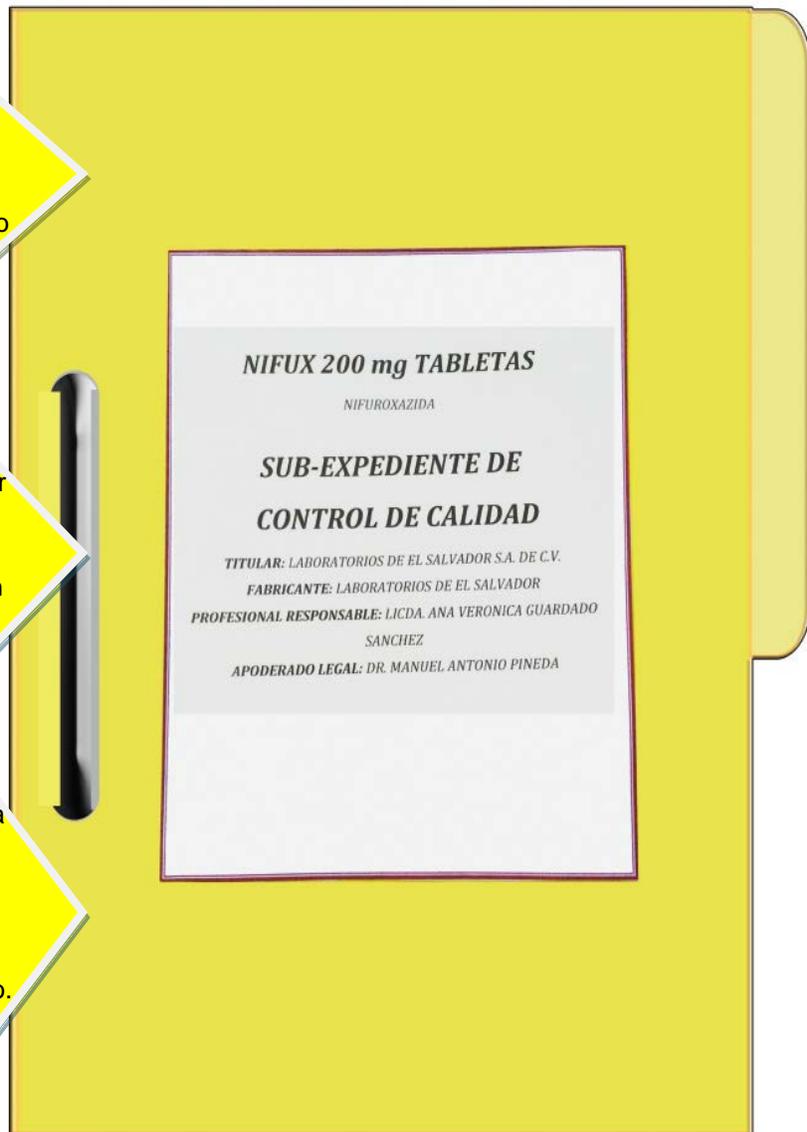


IDENTIFICACIÓN DEL SUB-EXPEDIENTE DE REGISTRO DE CONTROL DE CALIDAD.

El sub-expediente de Control de Calidad se debe colocar en una carpeta de color amarillo

Debe colocar el fástener en la parte del frente de la carpeta, para facilitar colocar nuevos folios en la parte de atrás.

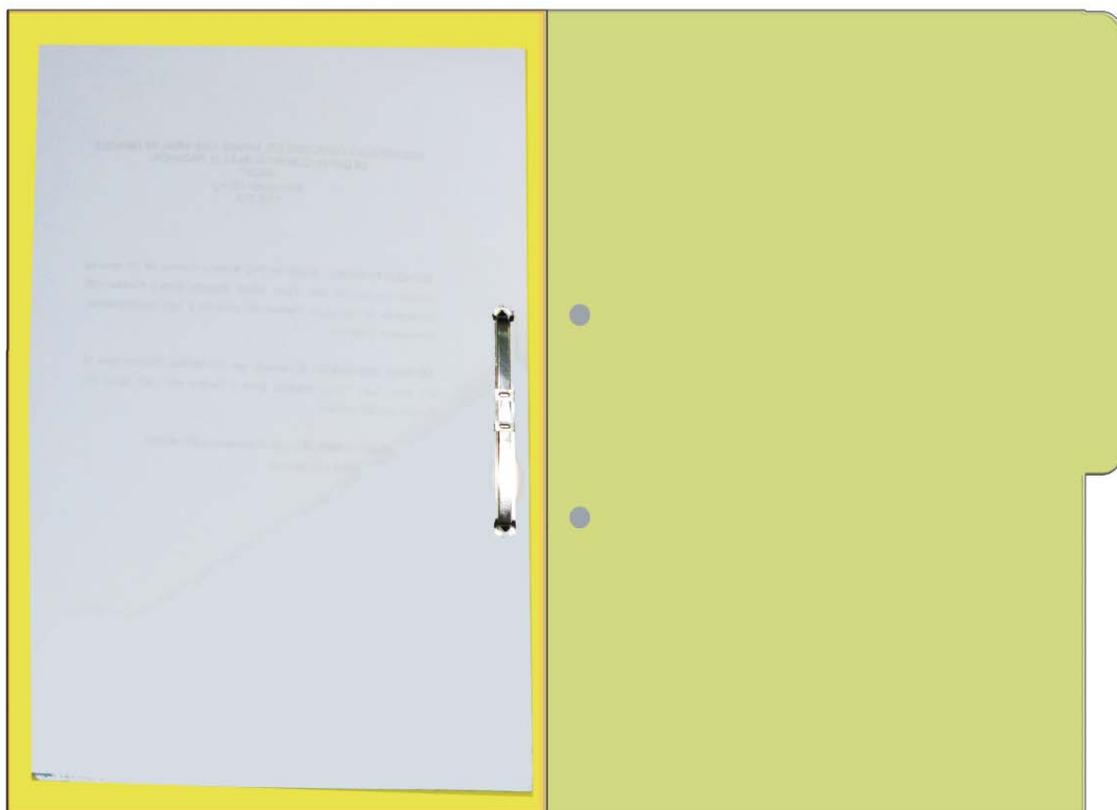
Debe colocar la etiqueta que identifique al producto, titular, fabricante y profesionales responsables del mismo.



COLOCACIÓN DE LOS FOLIOS EN EL SUB-EXPEDIENTE DE CONTROL DE CALIDAD, VISTA DE FRENTE.

| ESPECIFICACION DE MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE | | | |
|--|--|---|--------|
| LAMINA P.V.C. AMBLAR | | | |
| FABRICANTE/PROVEEDOR/APROBACION | ORIGEN | CANTIDAD | LITROS |
| Referencia al listado de proveedores Aprobados | | | |
| ESPECIFICACIONES FISICAS | | | |
| Material Polimero: | PVC (polivinil cloruro) |  | |
| Espesor: | 250 micras | | |
| Ancho: | 214 mm | | |
| Color: | Amarillo | | |
| Módulo Interior del core: 76220 mm | | | |
| DETERMINACIONES FISICAS | | ESPECIFICACION | |
| Determinación | Clasificación | Límite de Aceptación | |
| Formatura conforme | Crítico | no más del 1% de la muestra debe presentar defecto | |
| Dimensiones dentro de límites | Crítico | no más del 1% de la muestra debe presentar defecto | |
| Material se presenta limpio | Crítico | no más del 1% de la muestra debe presentar defecto | |
| Correctamente Troquelados | Crítico | no más del 1% de la muestra debe presentar defecto | |
| Bobinas sin abolladuras | Mayor | no más del 5% de la muestra debe presentar defecto | |
| Material sin roturas | Mayor | no más del 5% de la muestra debe presentar defecto | |
| Bobinas sin perforaciones | Mayor | no más del 5% de la muestra debe presentar defecto | |
| CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y PRECAUCIONES | | | |
| Almacenar en contenedores bien cerrados, correctamente identificados. Colocar sobre tarimas. | | | |
| REFERENCIA BIBLIOGRAFICA | | | |
| Normas Internas Procedimiento de muestreo y clasificación de defectos. | | | |
| PROCEDIMIENTO DE MUESTREO | | | |
| PROCEDIMIENTO PARA MUESTREO, APROBACION O RECHAZO DE MATERIAL DE ENVASE Y EMPAQUE | | | |
| CANTIDAD REQUERIDA PARA MUESTRA DE RETENCION | | | |
| 100cm de largo de muestra. | | | |
| FECHA: | Oct-15 | PRÓXIMA REVISIÓN | Oct-16 |
| | | Firma: | Fecha: |
| por: | <i>Inspector de Material de envase y empaque</i> | | |
| por: | <i>Jefe de Control de Calidad</i> | | |
| por: | <i>Gerente de Aseguramiento de Calidad</i> | | |

COLOCACIÓN DE LOS FOLIOS EN EL SUB-EXPEDIENTE DE CONTROL DE CALIDAD. LOS NUEVOS FOLIOS SE IRÁN AGREGANDO EN LA PARTE DE ATRÁS DEL EXPEDIENTE, VISTA AL DORSO.



IDENTIFICACIÓN DEL SUB-EXPEDIENTE DE REGISTRO MÉDICO

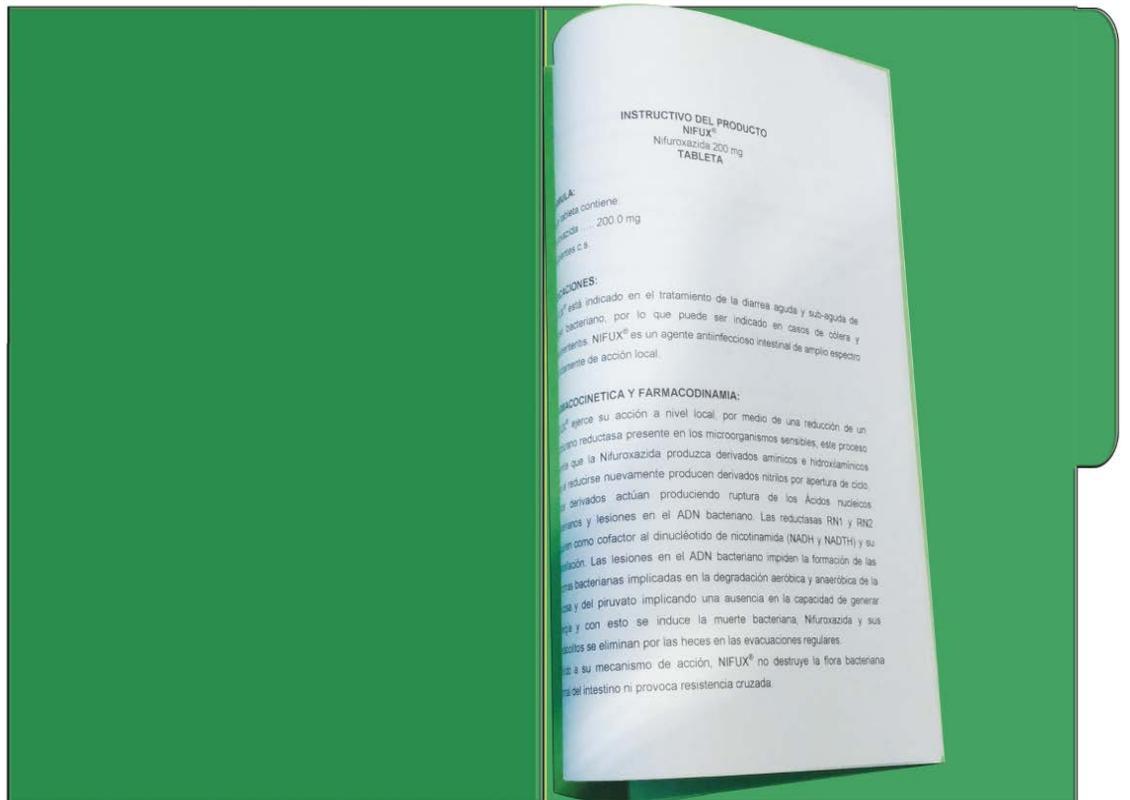
El sub-expediente Médico se debe colocar en una carpeta de color verde.

Debe colocar el fástener en la parte del frente de la carpeta, para facilitar colocar nuevos folios en la parte de atrás.

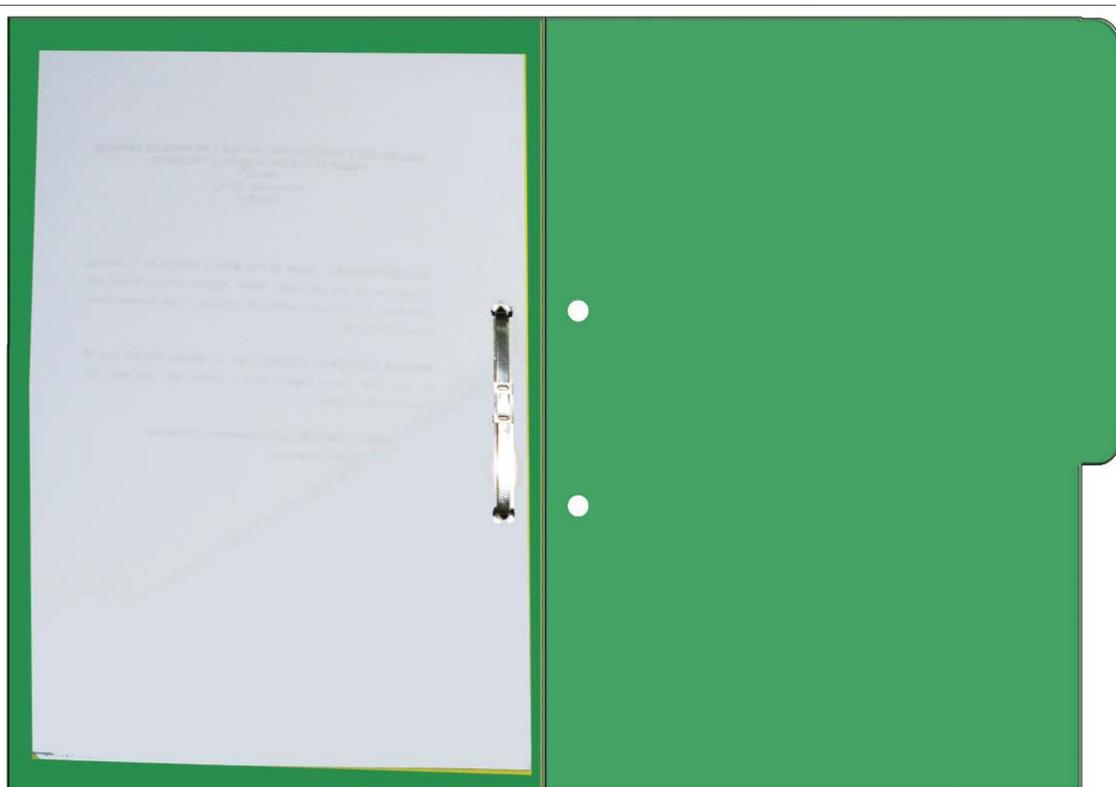
Debe colocar la etiqueta que identifique al producto, titular, fabricante y profesionales responsables del mismo.



COLOCACIÓN DE LOS FOLIOS EN EL SUB-EXPEDIENTE MÉDICO, VISTA DE FRENTE.



COLOCACIÓN DE LOS FOLIOS EN EL SUB-EXPEDIENTE MÉDICO. LOS NUEVOS FOLIOS SE IRÁN AGREGANDO EN LA PARTE DE ATRÁS DEL EXPEDIENTE, VISTA AL DORSO.



ANEXO N° 18
DERECHOS POR SERVICIOS Y LICENCIAS A LOS
ESTABLECIMIENTOS DE SALUD APLICABLES EN LA DIRECCIÓN
NACIONAL DE MEDICAMENTOS



Asamblea Legislativa



DECRETO No. 417

DERECHOS DE INSCRIPCIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

Art. 1.- Para el trámite de inscripción de productos farmacéuticos, se distinguirá entre extranjeros y nacionales. Dicho trámite incluye el proceso técnico legal que asegure que el producto farmacéutico a comercializar cumple con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia. Los derechos de trámite serán los siguientes:

| | |
|-------------|-----------|
| NACIONALES | \$ 300.00 |
| EXTRANJEROS | \$ 500.00 |

DERECHOS POR LICENCIA DE IMPORTACIÓN O FABRICACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS.

Art.2.- La emisión de una autorización al titular para la fabricación o importación de un producto farmacéutico, una vez éste haya sido evaluado y aprobado por la autoridad reguladora, se cobrará según la actividad.

| | |
|-------------|----------|
| FABRICACIÓN | \$ 52.00 |
| IMPORTACIÓN | \$ 86.00 |

DERECHOS ANUALES DE COMERCIALIZACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Art.3.- Las licencias de comercialización que la Dirección Nacional de Medicamentos extienda, se renovarán cada año, sin importar su modalidad de venta, tanto para productos farmacéuticos, nacionales o extranjeros.

| | |
|------------|----------|
| NACIONAL | \$ 50.00 |
| EXTRANJERO | \$ 75.00 |

Cuando exista fabricante alterno, el pago será cancelado en una proporción del 50% por cada uno de estos fabricantes.

DERECHOS POR RENOVACIÓN DE INSCRIPCIÓN

Art.4.-La inscripción de medicamentos tendrá una validez de cinco años y deberá renovarse, previa evaluación de los requisitos establecidos en la Ley de Medicamentos y sus reglamentos y cuyos derechos a cobrar, serán los siguientes:

| | |
|--------------------------------|----------|
| RENOVACIÓN PRODUCTO NACIONAL | \$ 86.00 |
| RENOVACIÓN PRODUCTO EXTRANJERO | \$ 86.00 |

DERECHOS POR ANÁLISIS.

Art. 30.- La Dirección Nacional de Medicamentos cobrará los siguientes derechos por la revisión y evaluación de la metodología analítica; y por la realización de análisis físicos, químicos y microbiológicos de las formas farmacéuticas y principios activos, para la verificación de las especificaciones de calidad, de la forma siguiente:

| 1 PRINCIPIO ACTIVO | 2 PRINCIPIOS ACTIVOS | 3 PRINCIPIOS ACTIVOS | 4 PRINCIPIOS ACTIVOS | 5 ó MÁS PRINCIPIOS ACTIVOS |
|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|
| \$543.58 | \$806.42 | \$1,057.86 | \$1,390.28 | \$1,460.70 |