

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE UN REGLAMENTO TECNICO SALVADOREÑO
PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y
BIOTECNOLÓGICOS

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADO POR:

WENDY MARISOL CARDOZA CASCO
JOSUE ANTONIO MARAVILLA RODRIGUEZ

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO(A) EN QUIMICA Y FARMACIA

DICIEMBRE 2023

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LIC. PEDRO ROSALIO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

M.sD. NANCY ZULEYMA GONZALEZ SOSA

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL

M.Sc. Ena Edith Herrera Salazar

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESORAS

Licda. Nurian Lisseth Pérez de Marín

M.Sc. Evelyn Patricia Vásquez Rodríguez

DOCENTE ASESOR

M.Sc. Roberto Eduardo García Erazo

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a nuestra madre santísima por siempre guiar nuestro camino, protegernos a lo largo de nuestra vida y fortalecernos durante toda nuestra carrera para poder cumplir una de las metas tan anheladas.

A nuestros padres Rubia Casco de Cardoza, Héctor Cardoza Cuellar, Ana Gladis Rodríguez y Juan Antonio Maravilla, por ayudarnos a ser las personas que somos ahora, sembrar en nosotros valores, darnos sus consejos, tenernos paciencia, apoyarnos en todo momento, oraciones y motivarnos siempre.

A nuestro docente asesor M.Sc. Roberto Eduardo García Erazo por apoyarnos en cada momento durante la realización de nuestro trabajo de graduación, por motivarnos y acompañarnos, fue el mejor asesor que pudimos tener, estamos muy agradecidos por ello.

A nuestro tribunal evaluador, MSc. Evelyn Vásquez y Licda. Nurian Pérez; así también a M.Sc. Ena Herrera, Licda. Ana Luisa Cruz y Licda. Lorena Ramírez por cada una de sus recomendaciones y apoyo en este proceso.

A los docentes que durante nuestra carrera universitaria nos compartieron sus conocimientos, brindaron sus consejos y apoyo.

“Para Dios, nada es imposible”

Lucas 1, 37

DEDICATORIA

A Dios todopoderoso y la virgen por darnos sabiduría, perseverancia, fortaleza y paciencia para alcanzar esta meta tan anhelada.

A mis padres Héctor Cardoza Cuellar y Rubia Casco de Cardoza por estar conmigo en todo momento, aconsejarme, apoyarme, guiarme siempre, orar por mí, ser mi mayor motor de inspiración y por cada uno de sus sacrificios para poder finalizar mis estudios.

A mis abuelitos Angela (Q.D.P), José (Q.D.P), Chon (Q.D.P), y Benjamín que siempre estuvieron brindándome su apoyo, amor y oraciones, los amo.

A mis hermanos Anabel, Ana María, Lorena y Benjamín a quienes agradezco estar siempre para mí en todo momento apoyándome.

A mis familiares, especialmente a mi cuñado Elmer, mis tíos Miriam y Koki, por siempre estar pendientes de mi proceso durante toda mi carrera.

A mi suegra y cuñadas por brindarme en todo momento su apoyo y consejos.

A la familia Rivas-Rivas por cada una de sus oraciones, apoyo y amistad que me han brindado durante tantos años.

A los mejores amigos/as que Dios puso en mi camino Merce, Erika, Mariam, Cubas, Katy, Ademir, Faty, Soraya, Kathya, Vane, Mariela, Karen y Gaby, por siempre estar para mí y apoyarme en los momentos más difíciles, gracias por cada una de sus oraciones.

A mi compañero de tesis y esposo Josué Maravilla, mil gracias por la paciencia, apoyo, amor, consejos, por estar en cada momento brindándome su comprensión y caminar juntos en este proceso, es el mejor.

Wendy Marisol Cardoza Casco

DEDICATORIA

A DIOS y a María santísima por estar siempre para mí, dándome fortaleza y sabiduría.

A mis padres por su arduo sacrificio, enseñándome que en todo momento se necesita amor a DIOS, disciplina, esfuerzo y dedicación para conseguir nuestras metas.

A mis hermanas, que fueron quienes iniciaron el camino académico en mi familia, y que, con su ejemplo y apoyo, me ayudaron a conseguir esta meta.

A mis abuelos, que desde el cielo miran con orgullo este logro conseguido. Gracias por enseñarme muchísimo. Un fuerte abrazo.

A mis suegros, que han estado ahí apoyando y motivando a finalizar este proyecto.

A mis amigos de infancia, adolescencia y juventud, que me brindaron su apoyo y amistad, con los cuales viví aventuras, experiencias y penas. Sé que la mayoría estarán felices por lo que he conseguido y seguiré consiguiendo.

A los docentes y laboratoristas con los que compartí durante los años de estudio. A los que ya no están, pero que por supuesto recordaré siempre con mucho cariño. Su amistad, las risas, los conocimientos, los regaños y consejos.

A mi compañera de tesis, quien desde mucho antes era mi amiga. Por la paciencia, por la tolerancia, por empujarme a iniciar y finalizar este proyecto, ya que, sin su ayuda e insistencia, yo no lo hubiese iniciado. A mi esposa, Wendy Marisol Cardoza Casco.

Josué Antonio Maravilla Rodríguez

3.3.3 TGA, Therapeutic Goods Administration (Administración de Productos Terapéuticos)	44
3.3.4 Red PARF, Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica	46
3.3.5 DNM, Dirección Nacional de Medicamentos	48
3.4 Reglamentación Técnica en El Salvador	49
3.4.1 OSARTEC, Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica	49
3.4.2 Buenas Prácticas de Reglamentación Técnica	51
3.5 Consejo Internacional para la Armonización	53
Capítulo IV	
4.0 Diseño metodológico	55
4.1 Tipo de estudio	55
4.2 Investigación bibliográfica	55
4.3 Investigación de campo (ámbito de aplicación)	56
4.4 Métodos e instrumentos	58
Capítulo V	
5.0 Resultados y discusión de resultados	62
Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	107
Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones	110
Bibliografía	
Anexos	

INDICE DE CUADROS

Cuadro N°		Pág. N°
1	Cuadro comparativo entre las principales diferencias entre fármacos tradicionales y los biofármacos.	31
2	Ejemplos de vacunas diseñadas por biotecnología.	35
3	Características específicas de los medicamentos biosimilares.	37
4	Formato del cuadro resumen de documentación, reglamentaciones y legislaciones para el registro sanitario de productos biológicos y biotecnológicos.	59
5	Formato de matriz comparativa de la regulación de productos biológicos y biotecnológicos.	59
6	Estructura de propuesta a ser entregada a la DNM.	60
7	Cuadro resumen de documentación, reglamentaciones y legislaciones para el registro sanitario de productos biológicos y biotecnológicos.	62
8	Matriz comparativa de la regulación de productos biológicos y biotecnológicos.	66

INDICE DE FIGURAS

Figura N°		Pág. N°
1	Definiciones de biofarmacéutico, producto de biotecnología farmacéutica/medicina biotecnológica, y biológicos.	26
2	Ejemplos de tipos de proteínas en los medicamentos biológicos aprobados en la Unión Europea	27
3	Ejemplo de Variabilidad entre distintos lotes de un medicamento biológicos	28
4	Distintos de tipos anticuerpos monoclonales con su respectivo potencial de inmunogenicidad	34
5	Ejemplo de Variabilidad en la glicosilación entre un medicamento biosimilar y un medicamento biológico de referencia	36
6	Número de publicaciones en PubMed sobre la Talidomida a través de los años, desde su comercialización hasta el año 2010	39

INDICE DE ANEXOS

Anexo N°

- 1 Solicitud de acceso a la información pública: Cantidad de productos biológicos y biotecnológicos registrados ante la DNM
- 2 Resolución de admisión de solicitud de acceso a la información pública: Cantidad de productos biológicos y biotecnológicos registrados ante la DNM
- 3 Resolución final emitida por la DNM a la solicitud de acceso a la información pública: Cantidad de productos biológicos y biotecnológicos registrados ante la DNM
- 4 Página extraída del Reglamento para la Elaboración de Reglamentos Técnicos Salvadoreños de OSARTEC, Estructura de los RTS
- 5 Resolución final emitida por la DNM a la solicitud de acceso a la información pública: Laboratorios nacionales que sean fabricantes de medicamentos biológicos y biotecnológicos
- 6 Comprobante de presentación de la propuesta de Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos

ABREVIATURAS

CTD: Documento Técnico Común (por sus siglas en inglés
Common Technical Document)

DNM: Dirección Nacional de Medicamentos

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

ICH: Consejo Internacional para la Armonización (por sus siglas en inglés
International Council for Harmonisation)

OSARTEC: Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PART: Plan Anual de Reglamentación Técnica

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano

RTS: Reglamento Técnico Salvadoreño

TGA: Administración de Productos Terapéuticos (por sus siglas en inglés
Therapeutic Goods Administration)

RESUMEN

En El Salvador no existe un Reglamento Técnico Salvadoreño para otorgar el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos. Como país contar con este tipo de Reglamento Técnico Salvadoreño ayudará a facilitar el cumplimiento de ciertos requisitos que no están claros para los usuarios. Esto abrirá camino para que en la región centroamericana se elabore un Reglamento Técnico Centroamericano para el registro de dichos medicamentos y de esta manera exista homologación en los requisitos. Es por ello que el objetivo principal del presente trabajo fue elaborar una propuesta de Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos en El Salvador, para hacer entrega de dicha propuesta a la Dirección Nacional de Medicamentos para su evaluación.

Esta investigación se realizó mediante un estudio de tipo transversal y exploratorio donde se recopilaron y analizaron diferentes documentos oficiales de las normativas, guías y reglamentos establecidos por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Administración de productos Terapéuticos de Australia (TGA) y la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM); todo para elaborar una matriz comparativa la cual permitió, según la realidad del país, establecer los diferentes requisitos a ser plasmados en la propuesta de RTS para la presentación de una solicitud de nuevo registro de dichos medicamentos. La investigación se realizó desde el mes de julio a diciembre del 2022.

Esta investigación es de gran interés ya que proporciona una herramienta enriquecedora para que la Dirección Nacional de Medicamentos promueva ante Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica la elaboración e implementación de un Reglamento Técnico Salvadoreño específico para estos medicamentos. De esta forma, la Dirección Nacional de Medicamentos tendrá un

mejor control regulatorio, contribuyendo al fortalecimiento de la seguridad, calidad y eficacia de estos medicamentos, por lo que la creación de este Reglamento Técnico Salvadoreño será de gran apoyo para salvaguardar la salud de los salvadoreños.

CAPITULO I
INTRODUCCIÓN

1.0 INTRODUCCIÓN

En El Salvador, el registro sanitario de un medicamento de uso humano nace de la necesidad de asegurar a la población la calidad, seguridad y eficacia del producto, todo esto desde su proceso de fabricación hasta la administración correcta. Por lo tanto, este es el origen primordial para que autoridades reguladoras otorguen, tanto a los fabricantes nacionales como a los internacionales, las licencias para la comercialización de nuevos medicamentos.

La Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) de El Salvador, es la encargada de regular el registro, la importación, distribución, comercialización y dispensación de diversos medicamentos. Ésta cuenta con una guía para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos para la regulación de dichos productos; pero no cuenta con un Reglamento Técnico Salvadoreño o un Reglamento Técnico Centroamericano para que se haga una regulación específica de estos medicamentos biológicos y biotecnológicos en el país, en el cual se declaren definiciones, requisitos y procesos a seguir.

A nivel centroamericano se han realizado investigaciones para determinar el grado de homologación de los requisitos establecidos por las agencias sanitarias y ministerios de salud de la región para el otorgamiento de registros sanitarios de medicamentos biológicos y biotecnológicos, y mediante un estudio comparativo se estableció que no existe homologación en cuanto a los requisitos para la autorización de estos registros sanitarios que se solicitan. Son problemáticas encontradas, desde la existencia de leves confusiones en las definiciones de medicamentos biológicos y/o biotecnológicos, hasta la duda de conocer qué documentación se debe presentar para la obtención del registro sanitario de estos medicamentos; por lo que al contar con un Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y

biotecnológicos, El Salvador podría dar inicio a la creación de un Reglamento Técnico Centroamericano para estos productos, generando una ayuda enorme a la región.

Es por ello que, en el presente trabajo de investigación se elaboró una propuesta de Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos. Para culminar con dicho propósito, se evaluaron los diferentes requisitos de Agencias Reguladoras extranjeras de alto nivel y vigilancia sanitaria, como es la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y Administración de Productos Terapéuticos de Australia (TGA); todo con el objetivo de proporcionar y describir los requisitos necesarios para obtener el registro sanitario de estos medicamentos en nuestro país y así continuar asegurando aún más, la calidad, seguridad y eficacia de dichos medicamentos.

También favorecerá que el usuario de la Dirección Nacional de Medicamentos goce con una herramienta en la que se detallen los requisitos de la documentación a presentar en la solicitud de registro sanitario para medicamentos biológicos y biotecnológicos, ya que son el auge actual y futuro para la erradicación y control de muchas enfermedades.

Este trabajo de investigación se desarrolló mediante la investigación bibliográfica e investigación de campo, a través de un estudio transversal y exploratorio, en el periodo de tiempo desde julio a diciembre del 2022, en la Dirección Nacional de Medicamentos.

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Elaborar una propuesta de Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 2.2.1 Recopilar los requisitos establecidos por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Productos Terapéuticos de Australia (TGA) para la obtención del registro sanitario de Medicamentos biológicos y biotecnológicos.
- 2.2.2 Diseñar una matriz de comparación entre los requisitos establecidos por la Dirección Nacional de Medicamentos para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, con los establecidos por las dos agencias internacionales.
- 2.2.3 Seleccionar de la matriz la información técnica para la elaboración de la propuesta de RTS para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos.
- 2.2.4 Entregar a la Dirección Nacional de Medicamentos, la propuesta de reglamentación técnica para el registro sanitario de productos biológicos y biotecnológicos.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO

Las sustancias farmacéuticas forman la columna vertebral de la terapia medicinal moderna. La mayoría de los productos farmacéuticos tradicionales son productos químicos orgánicos de baja masa molécula; sin embargo, a través de diferentes técnicas científicas algunos fármacos se aislaron originalmente de fuentes biológicas, como lo es la aspirina, aunque hoy en día la mayoría se obtienen por síntesis química directa. (1)

Además de los medicamentos de síntesis química, existe una amplia gama de sustancias farmacéuticas que son producidas o extraídas de fuentes biológicas, de las cuales podemos mencionar a las hormonas y productos sanguíneos.

A estos productos obtenidos pueden describirse como productos de biotecnología. (1)

3.1 Industria farmacéutica y biomédica

La industria farmacéutica, tal como la conocemos ahora, tiene apenas 60 años. Globalmente existen más de 10,000 compañías farmacéuticas, aunque sólo unas pocas pueden presumir de ser de verdadera importancia internacional. Estas compañías fabrican más de 5000 sustancias farmacéuticas individuales utilizadas rutinariamente en medicina. (1)

Los desarrollos de la biología, particularmente la creciente realización de la base microbiológica para muchas enfermedades, así también como los cimientos de la química orgánica, influyeron para enfocarse a la innovación futura en la naciente industria farmacéutica. El proceso exitoso en la síntesis de diversos colorantes artificiales, que demostraron ser teóricamente útiles, estableció la ruta a la formación de compañías farmacéuticas y químicas a finales de 1800, entre

las cuales el escritor Walsh menciona a Bayer y Hoechst. Un ejemplo de los inicios en la síntesis de medicamentos es cuando los científicos de Bayer lograron sintetizar aspirina en 1895. (2)

Desde la década de 1960, el pronto desarrollo de los conocimientos en biología molecular y genética ha llevado a innovaciones aplicables a la biotecnología y desde ese tiempo se inició a investigar los secretos de la estructura y funciones del ADN. Estas flamantes tecnologías han llevado a alcanzar la clonación de genes, la capacidad de identificar y reproducir un gen en concreto; así también la ingeniería genética ha logrado hasta manipular el ADN de un organismo. A través de la ingeniería genética, los científicos pueden combinar el ADN de diferentes fuentes. Este proceso, se le denomina tecnología del ADN recombinante, y se emplea para producir muchas proteínas de uso médico como la insulina, la hormona del crecimiento humano y factores coagulantes. (2)

El surgimiento de la ingeniería genética y la tecnología de anticuerpos monoclonales sustentó la llegada y asentamiento de cientos de nuevas empresas biofarmacéuticas a fines de la década de 1970 y comienzos de los 80's. (2)

La tecnología del ADN recombinante ha brindado un impacto valioso en la salud de los pacientes gracias a la identificación de enfermedades genéticas. La tecnología del ADN recombinante alcanzó un récord con el Proyecto del Genoma Humano, dicho proyecto fue un esfuerzo internacional liderado por Estados Unidos fue anunciado en el año 1990. (2)

A inicios de este siglo, tal como lo menciona Walsh, la gran mayoría de las proteínas recombinantes aprobadas se han producido en *E. coli*, *S. cerevisiae* o en líneas celulares animales (especialmente células de ovario de hámster chino (CHO) o células de riñón de hámster bebé (BHK)). (1)

A mediados del año 2002, unos 120 productos biofarmacéuticos habían obtenido la aprobación para su comercialización por parte de la FDA de los Estados Unidos y/o de la EMA por la parte de la Unión Europea. Los productos incluyen una gama de hormonas, factores sanguíneos y agentes trombolíticos, así como vacunas y anticuerpos monoclonales. (1)

3.2 Medicamento biológico y/o biotecnológico

3.2.1 Definiciones y diferencias

Según el escritor Gary Walsh, los términos "biológico", "biofarmacéutico" y "productos de biotecnología farmacéutica" o "medicamentos biotecnológicos" han sido aceptados en la literatura farmacéutica, pero dichos términos a veces se usan indistintamente y pueden significar cosas diferentes para diversas personas. (1)

Los medicamentos biológicos son definidos por la Asociación Española de Biosimilares como: aquellos medicamentos que contienen uno o 1 más principios activos producidos o derivados de una fuente biológica, entre los que se incluyen un amplio abanico de productos como las vacunas, hemoderivados, alérgenos, terapias celulares, terapias génicas, y proteínas recombinantes. Tal como lo describen, la composición de los medicamentos biológicos es muy variada, pudiendo incluir proteínas, azúcares, ácidos nucleicos, o combinaciones de estas sustancias, o incluso estar formados por seres vivos completos, como células o tejidos. Los medicamentos biológicos pueden obtenerse de múltiples fuentes naturales: humanos, animales o microorganismos. (3)

La Organización Mundial de la Salud, siendo la autoridad coordinadora de las regulaciones sanitarias en los estados parte de las Naciones Unidas, define a los productos biológicos como “Sustancias empleadas para fines de la prevención (vacunas), del tratamiento (ejemplo, citoquinas y hormonas), o del diagnóstico (anticuerpos) de ciertas enfermedades y que son obtenidas a partir de organismos vivos o de sus tejidos”. Los productos biológicos incluyen a los virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, etc.” (4)

Así también, la OMS define a los productos biotecnológicos como medicamentos que han sido obtenidos a partir de cultivos de células animales y cultivos microbianos. Estos constituyen proteínas obtenidas por la técnica del ADN recombinante, que se expresan en los tejidos animales o en formas de vida microbianas, incluyendo a los productos que se obtienen a través de la técnica de anticuerpos monoclonales. Dicha organización también denomina a los productos biotecnológicos como productos bioterapéuticos. (5)

Retomando nuevamente las definiciones de la Asociación Española de Biosimilares, los medicamentos biotecnológicos son medicamentos de origen biológico, pero con la particularidad de que se obtienen a partir de líneas celulares modificadas genéticamente mediante técnicas de ingeniería genética. Muchos de los medicamentos biológicos que tradicionalmente se obtenían de fuentes biológicas sin modificar, ahora son de origen biotecnológico como, por ejemplo, la insulina, la hormona del crecimiento o las eritropoyetinas, entre otros. (3)

Walsh aclara que, si bien suponer que el término “biológico” se refiere a cualquier producto farmacéutico producido por el esfuerzo biotecnológico, su definición es más limitada. En los ámbitos farmacéuticos, “biológico” generalmente se

referencia a medicamentos derivados de la sangre, así como vacunas, toxinas y productos alérgicos. Por lo tanto, algunos productos farmacéuticos tradicionales derivados de la biotecnología (por ejemplo, hormonas, antibióticos y metabolitos vegetales) quedan fuera de la definición estricta. (1)

A través de la década de 1980, se empleó por primera vez el término biofarmacéutico, y se describió como “una proteína terapéutica producida por técnicas biotecnológicas modernas, específicamente a través de ingeniería genética o por tecnología de hibridoma (para los casos de los anticuerpos monoclonales)”. Este uso equiparaba el término “biofarmacéutico” con “proteína terapéutica sintetizada en sistemas biológicos modificados (no naturales)”. Más recientemente, los ácidos nucleicos utilizados con fines de terapia génica y tecnología antisentido han pasado a primer plano y también se les conoce generalmente como biofarmacéuticos. Además, varias proteínas recientemente aprobadas se utilizan para el diagnóstico in vivo en lugar de las de fines terapéuticos. Por lo que se concluyó que el término "biofarmacéutico" se refiere a sustancias farmacéuticas a base de proteínas o ácidos nucleicos utilizadas con fines terapéuticos o de diagnóstico in vivo, que se producen por medios distintos de la extracción directa de fuentes biológicas naturales (no modificadas por ingeniería). (1)

Los medicamentos biotecnológicos o los productos de la biotecnología farmacéutica tienen una definición mucho más amplia. A diferencia del término “biofarmacéutico”, el término “biotecnología” tiene un significado mucho más amplio y establecido desde hace mucho tiempo. Esencialmente los productos biotecnológicos se refieren a los sistemas biológicos (células o tejidos) o moléculas biológicas (enzimas o anticuerpos) utilizados para la fabricación de productos comerciales. Por lo que, el término es igualmente aplicable a procesos biológicos establecidos desde hace mucho tiempo, como la elaboración de

cerveza, y procesos más modernos, como la ingeniería genética. Como tal, el término medicamento biotecnológico se define en este punto como cualquier producto farmacéutico utilizado con fines terapéuticos o de diagnóstico *in vivo*, que se produce total o parcialmente por medios biotecnológicos tradicionales o modernos. Estos productos abarcan, por ejemplo, los antibióticos extraídos de hongos, las proteínas terapéuticas extraídas de material de origen nativo (por ejemplo, insulina del páncreas de cerdo) y los productos producidos por ingeniería genética (por ejemplo, insulina recombinante). (1)

Biofarmacéutica	Sustancia farmacéutica a base de proteína o ácido nucleico utilizada para fines terapéuticos o de diagnóstico <i>in vivo</i> , que se produce por medios distintos de la extracción directa de una fuente biológica nativa (no modificada)
Medicina biotecnológica/ producto de la biotecnología farmacéutica	Cualquier producto farmacéutico utilizado con propósitos terapéuticos o de diagnóstico <i>in vivo</i> , que se produzca total o parcialmente por medios biotecnológicos
Biológico	Virus, suero terapéutico, toxina, antitoxina, vacuna, sangre, componente o derivado sanguíneo, producto alergénico o producto análogo, o arsfenamina o sus derivados o cualquier otro arsénico trivalente orgánico compuesto aplicable a la prevención, cura o tratamiento de enfermedades o afecciones de los seres humanos

Figura N° 1: Definiciones de biofarmacéutico, producto de biotecnología farmacéutica/medicina biotecnológica, y biológicos (1)

3.2.2 Características y propiedades fisicoquímicas

3.2.2.1 Medicamentos biológicos

Diversos principios activos son procedentes de fuentes vivas como por ejemplo organismos o células vivas. A éstos se les conoce como medicamentos biológicos. Los medicamentos biológicos están consolidados en la práctica clínica y, en la actualidad de esta práctica, la mayor parte de los medicamentos biológicos usados contienen sustancias activas basadas en proteínas. Y tal como lo aclara la EMA, estas proteínas se diferencian respecto a su tamaño y su

estructura molecular compleja; como por ejemplo de la insulina a la hormona del crecimiento un poco compleja, hasta llegar a los anticuerpos monoclonales o factores de coagulación, que son más estructuras complejas (ver figura 2). (6)

En comparación con las sustancias químicas simples, los medicamentos biológicos están compuestos por estructuras moleculares grandes y a menudo complejas. Para estudiar sus propiedades fisicoquímicas y funcionales, como la estructura molecular, las modificaciones de proteínas y la actividad biológica, se emplean sofisticados métodos analíticos (por ejemplo, identificación genética, espectrometría de masas y ensayos en células). (6)

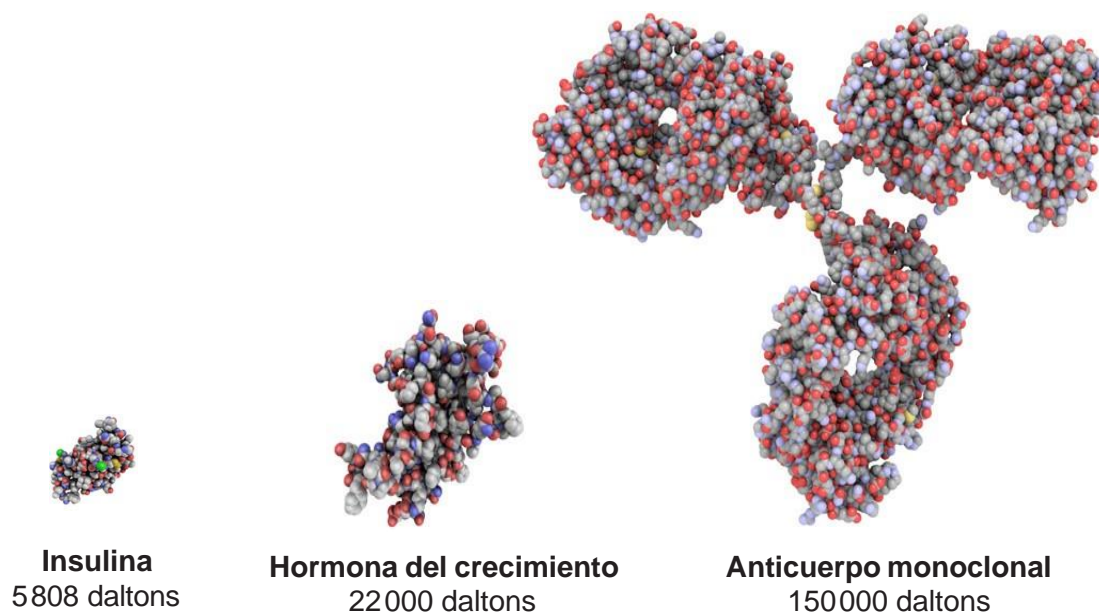


Figura N° 2: Ejemplos de tipos de proteínas en los medicamentos biológicos aprobados en la Unión Europea (7)

Los medicamentos biológicos son producidos por organismos vivos, los cuales son variables por naturaleza. Por ello, el principio activo del medicamento biológico final puede presentar de forma inherente un cierto grado de pequeña variabilidad (microheterogeneidad). Este mínimo grado de variabilidad debe estar

dentro del rango aceptable para garantizar unas eficacias y seguridades homogéneas; esto se logra ajustando el proceso de fabricación para garantizar que el principio activo se encuentre dentro del rango de especificaciones deseado. (6)

Este pequeño grado de variabilidad puede presentarse en un mismo medicamento biológico o entre varios lotes de este (ver ejemplo en la figura 3), especialmente esto ocurre cuando se hacen cambios en los procesos de fabricación durante la vida comercial del medicamento, por ejemplo, cuando se aumenta la escala de producción. Siempre se aplican controles rigurosos a fin de garantizar que, a pesar de esta variabilidad, los lotes sean homogéneos y las diferencias no afecten a la seguridad ni a la eficacia del medicamento. La autoridad sanitaria europea resume este punto como “En la práctica, la variabilidad (dentro del mismo lote o entre lotes) es muy reducida si se utiliza el mismo proceso de fabricación.” (7)

Los lotes consecutivos del mismo medicamento biológico pueden presentar un pequeño grado de variabilidad (sombreado amarillo) dentro de los límites aceptados, por ejemplo, en glicosilación (moléculas de azúcar unidas a la proteína, representadas por pequeños triángulos azules). La secuencia de aminoácidos (representada mediante círculos) y la actividad biológica de la proteína se mantienen sin cambios en todos los lotes, aun cuando se registren estas pequeñas diferencias en las cadenas de azúcar.

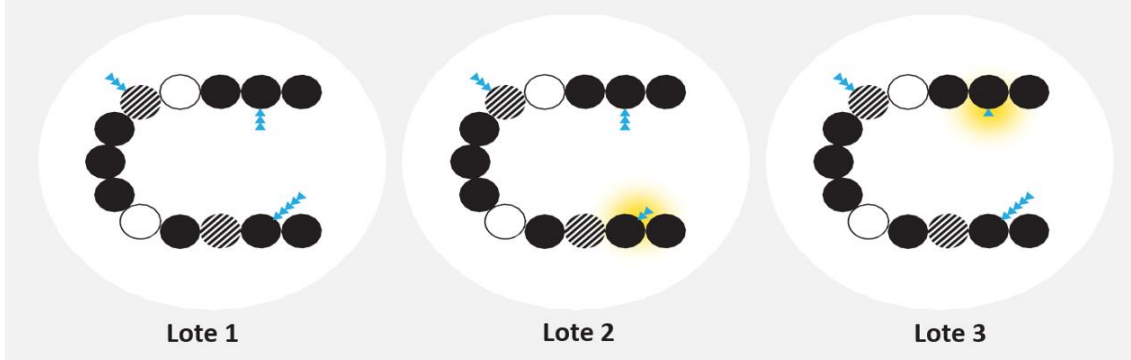


Figura N° 3: Ejemplo de Variabilidad entre distintos lotes de un medicamento biológicos (7)

Para los medicamentos biológicos, se han adaptado algunos de los requisitos de las PCF a fin de tener en cuenta su naturaleza y condiciones específicas, por ejemplo, uso de técnicas asépticas adecuadas, refrigeración y otras condiciones de almacenamiento, estabilidad, transporte, etc. ⁽⁶⁾

La legislación de la Unión Europea establece requisitos estrictos para la fabricación de todos los medicamentos:

- Los laboratorios fabricantes que están dentro de la Unión Europea deben haber sido otorgados con una licencia de fabricación, por lo que están obligados por ley a obedecer las prácticas correctas de fabricación (PCF), que son las normas acordadas para obtener medicamentos con calidad probada.
- Las autoridades nacionales de reglamentación de la UE inspeccionan periódicamente los lugares de fabricación para comprobar que cumplen los requisitos en materia de PCF.
- Si alguna de las fases de fabricación se realiza fuera de la UE, los fabricantes, importadores y distribuidores mayoristas no pertenecientes a la UE están obligados a cumplir los mismos rigurosos requisitos y también están sometidos a inspecciones periódicas. ⁽⁶⁾

La calidad de todos los medicamentos autorizados en la UE está rigurosamente comprobada. Para los medicamentos biológicos, estos controles incluyen los análisis y estudios de sus propiedades fisicoquímicas específicas, actividades biológicas, pureza, esterilidad y estabilidad. Todo lo anterior es antes que se inicie con la comercialización de los lotes del producto, con el objetivo de garantizar que se cumplen todas las normas exigidas. ⁽⁶⁾

La EMA menciona que los medicamentos biológicos, por lo general, no ocasionan ninguna respuesta inmunitaria; pero que, si estos la llegasen a producir, es muy limitada, por ejemplo, la presencia de anticuerpos transitorios. El sistema

inmunitario posee la capacidad de reconocer a las proteínas extrañas y reaccionar contra ellas. Las reacciones adversas de naturaleza inmunitaria no suelen ser graves, es infrecuente que éstas puedan suponer un riesgo para la salud o la misma vida del paciente. Así mismo, los anticuerpos dirigidos contra el medicamento biológico (anticuerpos contra fármacos, ADA *antidrug antibodies*) podrían reducir su eficacia y hasta lograr anular la actividad del medicamento biológico. Por lo que se debe proceder con la evaluación de la inmunogenicidad potencial para todos los medicamentos biológicos. (6)

La inmunogenicidad, se define como la respuesta inmunitaria del cuerpo a la aparición de una sustancia extraña al organismo. Dicha inmunogenicidad es una pieza clave para la evaluación en el desarrollo de los medicamentos biológicos y debe ser estudiada en todos estos productos. (7)

3.2.2.2 Medicamentos Biotecnológicos

Los medicamentos biotecnológicos se han convertido en una de las mayores alternativas para el tratamiento de graves enfermedades, así también, se han convertido en la única opción terapéutica en enfermedades que se consideraban como intratables hasta su surgimiento. (8)

Los medicamentos biotecnológicos tienen como característica principal el ser obtenido por medio de la expresión del material genético en células u organismos vivos y, posteriormente, se procesa a purificar la proteína, la cual será la encargada de actuar durante el tratamiento. (8)

Por mencionar como ejemplo algunas de las propiedades fisicoquímicas de estos productos, se tienen:

- alto peso molecular

- mayor inestabilidad molecular: Al ser material biológico, son sujeto de procesos químicos y físicos que modifican su estructura (entre ellos se destacan la oxidación, la rotura de puentes disulfuro o de hidrógeno).
- Heterogeneidad biológica: como se trata de productos obtenidos a partir de organismos vivos, su actividad biológica no siempre es fácil de reproducir.
- Complejidad de la estructura tridimensional: depende de la naturaleza proteica del biofármaco y de las estructuras terciarias y cuaternarias. (8)

Estos medicamentos se diferencian del resto por tener propiedades fisicoquímicas diferentes en comparación con los medicamentos utilizados tradicionalmente, (7) lo que podemos observar en el cuadro siguiente cuadro:

Cuadro N° 1: Cuadro comparativo entre las principales diferencias entre fármacos tradicionales y los biofármacos. (7)

	Fármacos tradicionales	Fármacos biotecnológicos
Obtención	Síntesis química	A partir de células u organismos vivos
Producción	Controlado, con pocos pasos críticos	Depende de muchos pasos críticos
Estructura	Simple y homogénea	Compleja y heterogénea
Peso molecular	Bajo, menor a 1 kDa	Alto, mayor a 50 kDa
Grado de inestabilidad	Bajo	Alto (a causa de las células, cepas y cultivos utilizados)
Administración	Oral u otras vías	Usualmente parenteral

3.2.2.2.1 Productos Obtenidos por tecnología ADN recombinante

A los productos obtenidos partiendo de un organismo modificado a través de la tecnología del ADN recombinante o tecnología de hibridoma o líneas celulares transformadas, como por ejemplo las proteínas o ácidos nucleicos, se les conoce como Productos Obtenidos por Tecnología ADN recombinante. (9)

La tecnología del ADN recombinante (ADNr) se conoce como la tecnología que utiliza enzimas para modificar, a través de mecanismos de unión y corte, las secuencias de ADN que son de interés. Estas secuencias de ADN recombinante son acomodadas en unos vehículos llamados vectores, los cuales trasladan el ADN hacia el lugar adecuado de la célula huésped donde puede ser copiado o expresado. ⁽¹⁰⁾

Ciertas porciones de ADN, como por ejemplo ADN humano, logran ser sintéticamente diseñados para que logren ser copiados o replicados en bacterias o levaduras. Esto implica incorporar los elementos adecuados en una secuencia de ADN, y ser trasladados posteriormente a una célula de origen bacteriana o inclusive a una levadura, para que ellas posteriormente copien dicho ADN diseñado mientras copian el ADN propio en forma simultánea. Este proceso se conoce como clonación de ADN y su resultado es ADN clonado que frecuentemente se denomina ADN recombinante. ⁽¹⁰⁾

3.2.2.2 Anticuerpos Monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (AcM) se caracterizan por ser glicoproteínas específicas producidas por los plasmocitos, las cuales son capaces de reconocer sectores de una molécula a los que se les denomina antígenos. ⁽⁸⁾ Los AcM son utilizados de forma extensiva en la investigación biomédica, así también en los diagnósticos de diversas patologías y en los tratamientos de enfermedades. La investigación con anticuerpos monoclonales tiene múltiples desafíos, que entre los cuales se encuentra la identificación de nuevas células dianas, esto con la meta de incrementar la eficacia terapéutica, mejorar la efectividad y afinidad de los anticuerpos mismos. ⁽¹¹⁾

Según el origen de los AcM se ha logrado divisar 4 tipos, los cuales son: ⁽¹¹⁾

- Anticuerpos murinos: son anticuerpos, cuyo 100%, provienen de ratones. Por tal razón, las aplicaciones terapéuticas de estos anticuerpos se han visto limitadas debido a la respuesta inmune producida por el sistema inmunológico del ser humano. Dicho sistema al entrar en contacto con estos anticuerpos los reconoce como extraños y procede a generar sus propios anticuerpos contra ellos. Actualmente existen en el mundo varios anticuerpos monoclonales de este tipo. Se les conoce por su terminación *omab*. (11, 12)
- Anticuerpos quiméricos: este tipo de anticuerpo se reconoce porque las regiones variables proceden de ratón y las regiones constantes proceden de los anticuerpos humanos. Con esta estrategia se logró reducir la respuesta inmune que se producía contra los anticuerpos murinos. La terminación de estos anticuerpos es *ximab*. (11, 12)
- Anticuerpos humanizados: en estos anticuerpos, solamente las regiones CDR de las partes variables proceden de ratón, siendo todo el resto anticuerpos de origen humano. *Zumab* es la terminación asignada a los anticuerpos humanizados. (11, 12)
- Anticuerpos humanos: estos son los anticuerpos monoclonales que en su totalidad son de origen humano. Con esto se reduce el riesgo de producir una respuesta inmune. Estos anticuerpos están acompañados con la terminación *umab*. (11, 12)

En resumidas cuentas, el tipo AcM dependerá de la cantidad de anticuerpos de origen humano y de origen animal (ratón); en función de ello, el anticuerpo monoclonal será de un tipo o de otro de los cuatro existentes, cuya tendencia siempre debe priorizar ir hacia los anticuerpos humanos que a los murino. (11)

A la búsqueda de la tendencia mencionada se le conoce como Grado de Humanización. Entre más humanizados sean, menos inmunogénicos serán; pues el sistema inmune detecta los cuerpos extraños. Como una explicación de esto

es que, un medicamento que contiene un anticuerpo murino solo puede administrarse una vez, ya que, ante una segunda aplicación el sistema inmune habría desarrollado anticuerpos, los cuales neutralizarían el efecto del medicamento que contiene a dicho murino. Precisamente por esto, es la tendencia a humanizar los anticuerpos monoclonales, para que puedan inclusive ser usados de manera crónica. (12)

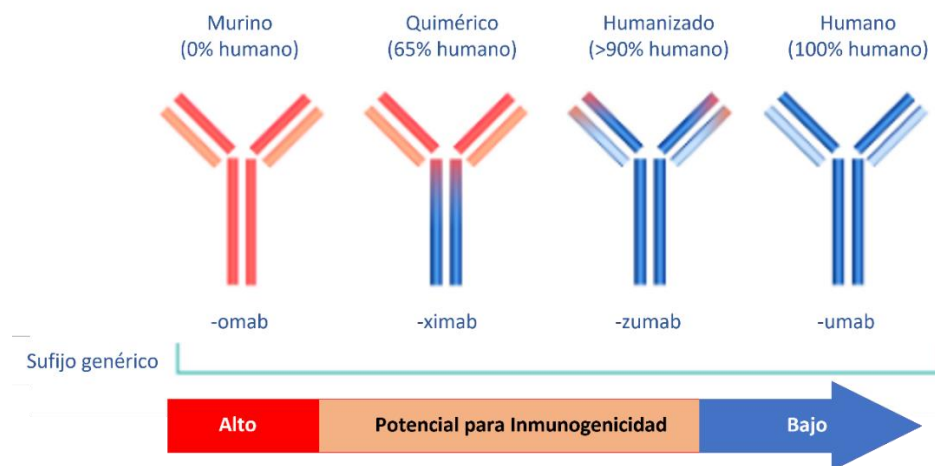


Figura N° 4: Tipos de anticuerpos monoclonales con su respectivo potencial de inmunogenicidad (12)

3.2.2.2.3 Otros Medicamentos Biotecnológicos

Mencionamos brevemente algunos otros medicamentos biotecnológicos: Vacunas, Antibióticos, Factores de coagulación, Hormonas, Factores de crecimiento, Citoquinas, Enzimas. (6)

3.2.2.3 Vacunas

Las vacunas, dentro de la clasificación de medicamentos biotecnológicos, no sólo se desarrollan para la prevención de enfermedades infecciosas, sino también con fines terapéuticos, de las cuales se ejemplifica el tratamiento de las alergias, la

enfermedad de Alzheimer, en el tratamiento para el cáncer y para el tratamiento de la dependencia de drogas. En el caso de las enfermedades infecciosas, las vacunas obtenidas a través de virus vivo atenuado raramente pueden generar una infección activa. Las vacunas recombinantes, en cambio, no tienen ese riesgo, porque el agente etiológico nunca está presente en el preparado. Como algunas vacunas diseñadas a partir de la biotecnología se caracterizan a continuación: (6)

Cuadro N° 2: Ejemplos de vacunas diseñadas por biotecnología. (6)

Vacuna	Características
Hepatitis B	La vacuna actual de la hepatitis B se produce mediante tecnología de ADN recombinante, donde el antígeno B (HBsAg) del virus se agrega a la levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> o en células mamíferas.
Toxina botulínica	La toxina botulínica B se produce por fermentación utilizando al <i>Clostridium botulinum</i> tipo B, para el tratamiento de la distonía cervical. La toxina tipo A también tiene utilidad cosmética
Cólera	La vacuna contiene la bacteria <i>V. cholerae</i> inactivada y la subunidad B de la toxina colérica, producida por ADN recombinante.
HPV	Vacuna producida por levaduras que contienen el gen de la proteína L1 de los virus del papiloma humano 6, 11, 16 y 18. Se utiliza para la prevención de verrugas virales genitales y del carcinoma cervical.
Meningococemia diseminada	La vacuna contiene oligosacáridos de meningococos de los grupos A, C, Y y W-135 y la proteína transportadora CRM197 de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> conjugada. Todos los componentes de la vacuna se obtienen por fermentación bacteriana.
Gripe	Anualmente se produce la vacuna estacional contra la influenza mediante técnicas de ADN recombinante

3.2.2.4 Medicamentos Biosimilares

Un medicamento biosimilar, conocido también por “biosimilar”, es un medicamento de origen biológico muy similar a otro medicamento (denominado medicamento de referencia) ya comercializado en la Unión Europea. Las agencias sanitarias les permiten a las compañías comercializar biosimilares,

siempre que estén autorizados y haya finalizado el período de protección de mercado del respectivo medicamento de referencia, transcurridos diez años. ⁽⁶⁾

Dado que los biosimilares están dentro de la clasificación de medicamento biológico, se le aplican todas las características pertinentes de estos últimos. Debido a la variabilidad de su fuente biológica y al proceso de fabricación específico establecido por su respectivo fabricante, pueden surgir pequeñas disparidades entre el medicamento de referencia y su respectivo medicamento biosimilar (ver Figura N° 5). Durante el proceso de fabricación, continuamente se ejecutan controles estrictos para garantizar que las pequeñas disparidades, las cuales han sido detectadas como existentes, no afecten el funcionamiento del medicamento ni su seguridad. Así pues, estas diferencias no son clínicamente significativas desde el punto de vista de la seguridad o la eficacia. ⁽⁶⁾

La variabilidad (sombreado amarillo) entre un medicamento biosimilar y el de referencia es comparable con la que puede darse entre diferentes lotes del mismo medicamento biológico (figura 2). Puede permitirse una ligera variabilidad, por ejemplo, en glicosilación (representada por triangulitos azules), mientras que la secuencia de aminoácidos de la proteína (círculos) y la actividad biológica son iguales.

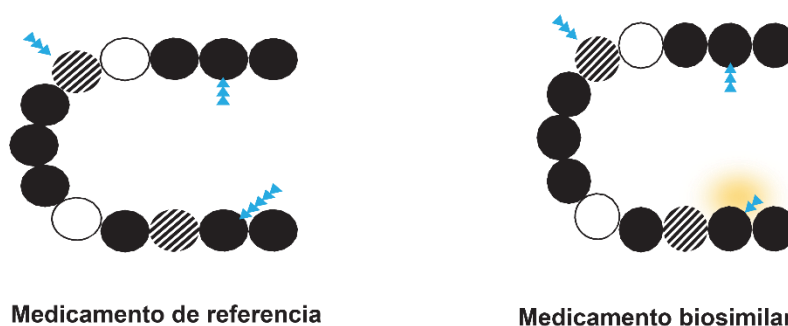


Figura N° 5: Ejemplo de Variabilidad en la glicosilación entre un medicamento biosimilar y un medicamento biológico de referencia ⁽⁶⁾

Si referenciamos que el principio activo es una proteína, tanto el biosimilar como el medicamento de referencia deben contener la misma secuencia de aminoácidos y el mismo plegado de proteínas, es decir, la misma proteína base y la misma estructura 3D. Claramente, la secuencia de aminoácidos y el plegado son los componentes principales que determinan la actividad biológica; por lo tanto, dicha actividad debe ser la misma entre el biosimilar y el medicamento de referencia. (6)

Si nos referimos a producto terminado, tanto la posología y vía de administración presentadas deben ser la misma entre el medicamento biosimilar y de referencia. Por supuesto que se permiten algunas diferencias entre ellos, pero con la condicionante que no deben perjudicar la seguridad ni eficacia del producto terminado. (6)

Un medicamento biosimilar no se puede considerar como un “medicamento genérico” del medicamento biológico de referencia. La EMA declara que esto se debe principalmente a la variabilidad natural y la mayor complejidad del proceso de fabricación de los medicamentos biológicos no permiten una réplica exacta de la microheterogeneidad molecular. (6)

Cuadro N° 3: Características específicas de los medicamentos biosimilares (6)

Similitudes con medicamento de referencia	El biosimilar tiene propiedades físicas, químicas y biológicas muy similares al medicamento de referencia. Puede que existan pequeñas diferencias entre ellos, que no son clínicamente significativas desde el punto de la seguridad y/o eficacia.
No debe existir diferencia clínicamente significativa con el medicamento de referencia	No se espera que encontrar diferencias en el rendimiento clínico. Los estudios clínicos en los que se basa la aprobación de un biosimilar confirman que las diferencias no tendrán efectos, nuevamente en la seguridad ni eficacia de este.

Cuadro N° 3: (Continuación) ⁽⁶⁾

La variabilidad del biosimilar debe mantenerse dentro los límites estrictamente establecidos	Cuando las pruebas científicas demuestran que no afecta a la seguridad ni a la eficacia del biosimilar, se permite solo un pequeño margen de variabilidad. Este rango de variabilidad permitido debe ser el mismo para un biosimilar como los permitidos para los lotes del medicamento de referencia. Esto se consigue mediante un proceso de fabricación consistente, que garantice que todos los lotes del biosimilar tienen calidad probada.
Cumplimiento de las mismas normas rigurosas de calidad, seguridad y eficacia	Para que se autoricen biosimilares, se deben cumplir las mismas normas estrictamente establecidas de calidad, seguridad y eficacia, que se aplican a cualquier otro medicamento sin importar su origen.

3.3 Regulación y Agencias Sanitarias

Durante los años 50, el laboratorio Chemie-Grünenthal, mostró al mercado un medicamento bajo el nombre de “Contergan”, siendo el tercer medicamento más vendido. Inicialmente era hipnótico carente de los riesgos de los barbitúricos, y un antiemético muy eficaz para las náuseas del embarazo, por tal fue considerado la elección para las molestias iniciales de gestación. No obstante, pasó a mostrar destrozos clínicos en menos de una década, provocando anomalías en las extremidades de recién nacidos, y en algunos casos la muerte. Se procedió con retirar el producto del mercado a inicios de la década de los 60’s, publicándose diversidad de investigaciones que avalaban el efecto teratógeno del fármaco. ⁽¹³⁾

A pesar de que, la tragedia de la talidomida fue una catástrofe mundial, ésta se evitó en los Estados Unidos debido a la suspensión de su autorización por la Dra. Frances Kelsey de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). La decisión firme de la Dra. Kelsey para que no se obtuviese la aprobación de la talidomida se debió a sus preocupaciones sobre la neuropatía periférica, la cual algunos casos eran irreversibles en el paciente, y a los efectos potenciales que un fármaco biológicamente activo podría tener después del tratamiento de las mujeres embarazadas. El informe de neuritis periférica fue significativo en otro

aspecto. Todo esto llevó a la Dra. Kelsey a solicitar pruebas en las que se demostrase que el medicamento no era dañino para el feto. (14, 15)

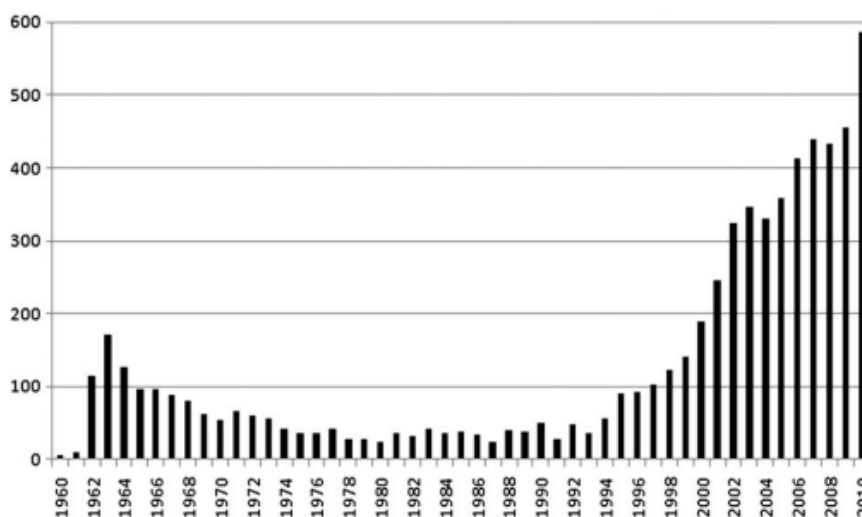


Figura N° 6: Número de publicaciones en PubMed sobre la Talidomida a través de los años, desde su comercialización hasta el año 2010 (14)

El caso la talidomida se considera como uno de los más importante del siglo XX, ya que a través de este medicamento se inició con la legislación sanitaria a nivel mundial. Es el punto de partida de la aplicación de los conceptos de seguridad y farmacovigilancia de los medicamentos ya que puso de relieve la importancia de las pruebas rigurosas y relevantes de los productos farmacéuticos antes de su introducción en el mercado. El episodio de talidomida condujo a la adopción de requisitos para la prueba sistemática de productos farmacéuticos para la toxicidad en su desarrollo antes de la comercialización. La adopción de estos requisitos puede llegar a considerarse en algunas ocasiones como un beneficio de la tragedia de la talidomida. (13, 14)

En nuestro país se vivió un caso de importancia para la vigilancia sanitaria, el midazolam. La farmacocinética del midazolam en los recién nacidos indica que

es hidrosoluble y de rápida eliminación, no obstante, su eliminación se retarda en los recién nacidos prematuros. En septiembre del año 2010, el Consejo Superior de Salud Pública de El Salvador, notificó al MINSAL a través de un acta que declaraba “Prohibir el uso del medicamento midazolam inyectable en neonatos prematuros, en las UCIS de los Hospitales tanto del sistema público como de la empresa privada”. (17)

El Ministerio de Salud de El Salvador y la Dirección Nacional de Medicamentos, junto a la postura de Asociación de Neonatología de El Salvador, a través de la Alerta Informativa de Medicamento 02-2012, concluyeron: “Evitar el uso de midazolam, sea este con o sin alcohol bencílico como preservante, en neonatos prematuros (menores de 37 semanas).” (17)

Dado que el Alcohol Bencílico:

- Es tóxico para el recién nacido
- Que la FDA recomendó la no utilización de las soluciones intravenosas que contengan este preservante
- Y que el Centro de Control de Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América publicasen la relación y evidencia que existe en las muertes secundarias con el uso de éste como preservante. (17)

Un punto de suma importancia, para todos los laboratorios fabricantes que están dentro del negocio de la biotecnología, lo constituyen los procesos de regulación sanitaria que rigen la industria farmacéutica. El proceso de regulación conlleva dos aspectos importantes: el Control de Calidad (Quality control, QC) y el Aseguramiento de la Calidad (Quality Assurance, QA). En el Aseguramiento de la Calidad se incluyen todas las actividades para regular la calidad final de un producto, mientras que los procedimientos Control de Calidad forman parte del proceso de Aseguramiento de la Calidad que implica pruebas de laboratorio y

control de procesos, así como aplicaciones para asegurar una calidad constante.

(2)

En hospitales, clínicas, hogares, etc., el uso de un medicamento mal etiquetado o el consumo de un alimento contaminado pueden provocar la muerte. La opinión pública mira a los gobiernos de sus países para que promulguen y hagan cumplir leyes que proporcionen protección frente a medicamentos y alimentos inseguros o ineficaces. Algunos gobiernos regulan los productos médicos y los alimentos, y estas regulaciones tienen un profundo impacto en el campo de la biotecnología, especialmente en los Estados Unidos de América. Normalmente tardan años en experimentar con un nuevo fármaco para garantizar que es seguro y eficaz, mientras esto se comprueba eso, se pierden vidas que estos nuevos fármacos teóricamente podrían haber salvado. (2)

Cuando se produjeron desastres y/o la opinión pública reaccionó, los gobiernos ya no pudieron ignorar los principales acontecimientos de la seguridad pública en el campo de la salud y optaron por la creación de las agencias de protección o regulación sanitaria. (2)

3.3.1 FDA, Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)

La FDA es la encargada de asegurar que los alimentos y los medicamentos sean seguros y eficaces. Los fármacos biotecnológicos deben obedecer exactamente los mismos estándares que cualquier otro nuevo fármaco. (2)

Imaginemos que para el nuevo tratamiento biotecnológico de la fibrosis quística se han obtenido resultados prometedores durante los ensayos con animales. El siguiente paso consistiría en contactar con la FDA y rellenar un formulario de

investigación de fármacos nuevos (IND, por sus siglas en inglés) con el Centro para la Evaluación y la Investigación de Fármacos. La FDA considera el resultado de los experimentos anteriores, la naturaleza de la propia sustancia y los planes de pruebas adicionales, todo esto antes de aprobar la sustancia para que se continúe con las pruebas en humanos. Para proveer un estudio regulador efectivo de los productos biológicos, el Centro para la Investigación y Evaluación de Productos Biológicos realiza programas activos de investigación relacionados con la misión. Esta investigación expande en gran medida el conocimiento de los procedimientos biológicos fundamentales y proporciona una base científica consistente para el estudio regulador. (2)

La FDA revisa la información que figura en la etiqueta profesional del producto farmacéutico (información declarada en el empaque sobre cómo dar un correcto uso racional del fármaco) e inspecciona las instalaciones donde se va a fabricar el producto, dentro del proceso de aprobación. (2)

En 1975, la FDA inspeccionó a unos pocos laboratorios de pruebas farmacéuticas y reveló experimentos mal concebidos y realizados con poco cuidado, así como también el mantenimiento de registro inexacto, unas malas instalaciones para animales y otras diversidades de problemas. Estas deficiencias llevaron a la FDA a crear la normativa de buenas prácticas de laboratorio (GLP) y buenas prácticas de manufactura (GMP) para regular los estudios de productos farmacéuticos realizados en animales. (2)

3.3.2 EMA, European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)

En las últimas décadas la Unión Europea (EU, por sus siglas en inglés) comenzó a hacer resaltar a los productos biotecnológicos como foco de innovación y como

un mercado atractivo. En 1993, la constitución de la EU aceleró grandemente el proceso de incorporación de los nuevos productos obtenidos por biotecnología en el mercado. En la actualidad, la EU es un ejemplo de un organismo gubernamental comprometido en promover el progreso científico y una prueba de este nuevo sistema de regulación es la creación de la Agencia Europea para la Evaluación de productos Medicinales (EMEA, por sus siglas en inglés), la cual es como una equivalente a lo que simboliza la FDA en los Estados Unidos. (2)

Esta agencia fue creada en el año de 1995 con la financiación de la Unión Europea y la misma industria farmacéutica, así como retribuciones indirectas de Estados miembros; esto para el intento de armonizar, pero no reemplazar, el trabajo de los organismos reguladores sanitarios de cada uno de los países que conforman la Unión Europea. (18)

De 1995 a 2004, esta agencia sanitaria fue conocida como Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos, pero en la actualidad únicamente se le conoce como la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). (18)

La EMA es una agencia europea para la evaluación de medicamentos, cuya finalidad es autorizar para la comercialización de dichos medicamentos para su uso humano y/o veterinario. Así mismo, ayuda con la distribución y formación del conocimiento científico ya que facilita la información necesaria sobre nuevos productos en los 11 idiomas oficiales de la EU. Una vez que la EMA autoriza un medicamento, se puede comercializar en los 27 países de la EU. Debido a estas facilidades, se pueden importar nuevos fármacos en toda la EU en un año, en lugar de en cuatro o cinco, y mucho menos que los años que tarda la FDA en autorizar el nuevo fármaco. (2)

El precepto de la EMA ha venido ampliándose con el paso del tiempo, en armonía con la nueva legislación de la UE. Además de su cometido en evaluar los medicamentos humanos y veterinarios, la EMA también es el ente responsable del desarrollo de medicamentos en las áreas especializadas para enfermedades raras desde el año 2000, hierbas medicinales desde el 2004, medicamentos pediátricos a partir del 2006 y medicamentos de terapia avanzada desde 2007. La adquisición de estas responsabilidades ha abierto espacios a comités científicos que proporcionan experiencia en estas áreas. ⁽¹⁸⁾

En 2012, con la creación del Comité de Farmacovigilancia y Evaluación de Riesgos (PRAC), la EMA comenzó a desenvolverse como una agencia importante en el seguimiento de la seguridad de los medicamentos en toda Europa. ⁽¹⁸⁾

3.3.3 TGA, Therapeutic Goods Administration (Administración de Productos Terapéuticos)

La Administración de Productos Terapéuticos (TGA, por sus siglas en inglés, Therapeutic Goods Administration) pertenece al Departamento de Salud del Gobierno Australiano, y dicha Administración es la responsable de velar por la salud de la población a través de regulación de los productos terapéuticos, de los cuales se mencionan los medicamentos recetados, las vacunas, los protectores solares, las vitaminas y los minerales, los dispositivos médicos, los productos sanguíneos y la sangre misma. Para cualquier producto del cual se realicen declaración terapéutica, debe inscribirse en el Registro Australiano de Productos Terapéuticos (ARTG) antes que pueda distribuirse en el territorio australiano. ⁽¹⁸⁾

Como miembro del Departamento de Salud, la TGA salvaguarda y enriquece la salud de la comunidad australiana a través de una regulación efectiva y oportuna

de los productos terapéuticos. La TGA es responsable de garantizar que los productos terapéuticos disponibles en Australia sean seguros y adecuados para su propósito declarado. ⁽¹⁹⁾

En su página web la misma TGA menciona que la regulación de los medicamentos incluye las siguientes características:

- clasificar el medicamento en función de los diferentes niveles de riesgo para la persona que lo utiliza
- implementar controles regulatorios específicos durante los procesos de fabricación de los medicamentos
- Los medicamentos con un nivel de riesgo alto (medicamentos recetados, algunos medicamentos sin receta) se evalúan en cuanto a calidad, seguridad y eficacia.
- Los componentes de los medicamentos con un riesgo bajo (medicamentos comprados sin receta, como los medicamentos complementarios) se evalúan en cuanto a calidad y seguridad.
- Los medicamentos que se determinan que están disponibles para su suministro legal por la Administración de Productos Terapéuticos pueden identificarse mediante un número AUST R o un número AUST L en el embalaje exterior. Se debe tener en cuenta que hay un pequeño número de medicamentos que están exentos y no requieren esta información en la etiqueta.
- Una vez disponibles para su suministro, los medicamentos están sujetos a monitoreo por parte de la TGA. Este monitoreo incluye un programa integral de notificación de eventos adversos. ⁽¹⁹⁾

La TGA también aplica un enfoque de gestión de riesgos a la regulación de: Productos sanitarios para diagnóstico in vitro (IVD), sangre, componentes

sanguíneos, derivados del plasma, tejidos y productos celulares, derivados basados en tejidos y células, esterilizantes y desinfectantes. ⁽¹⁹⁾

La TGA regula y monitorea los bienes terapéuticos mediante:

- La autorización del suministro comercial de bienes terapéuticos para su uso en Australia a través del ARTG (un registro electrónico de productos terapéuticos que pueden suministrarse legalmente en Australia)
- supervisar la seguridad de los productos terapéuticos utilizando información de diversas fuentes (la comunidad, los proveedores de atención médica, los reguladores extranjeros y los titulares de entradas de ARTG (patrocinadores) y los fabricantes como parte de sus obligaciones de información)
- autorizar a los fabricantes a garantizar que los productos se fabrican con arreglo a una norma adecuada. ⁽¹⁹⁾

En resumen, las características claves del marco regulatorio de TGA son:

- adoptar un enfoque basado en el riesgo para la regulación, con diferentes niveles de riesgos para diferentes productos
- La regulación se produce tanto antes como después de la comercialización
- tanto los riesgos del producto como los riesgos de cumplimiento están regulados
- existe un enfoque para fomentar el cumplimiento voluntario entre la comunidad regulada por TGA
- La mejora continua se logra mediante la revisión continua y los cambios en las estructuras y procesos regulatorios. ⁽¹⁹⁾

3.3.4 Red PARF, Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica

En nuestra región se partió de la necesidad que existiesen iniciativas que fomenten la armonización de la reglamentación farmacéutica del continente

americano; ante esto los ministerios de salud de la región aprobaron la creación de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) durante la II Conferencia Panamericana celebrada en Washington, DC en noviembre de 1999. (20)

A la iniciativa de las autoridades reguladoras nacionales de la región y de la misma Organización Panamericana de la Salud (OPS) se le dio como nombre Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, también reconocida por Red PARF, la cual colabora con los procesos de armonización en la reglamentación farmacéutica de la región. También apoya, en el marco de las realidades y las políticas sanitarias nacionales y subregionales, así mismo con el reconocimiento de las asimetrías preexistentes. (21)

La Red PARF está compuesta por: la Conferencia Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (CPARF), el Comité Directivo, el Secretariado, así también de unas estructuras técnicas necesarias para la ejecución de los proyectos en las áreas estratégicas definidas. (21)

La Red PARF, desde su creación, ha emitido documentos en cumplimiento a resoluciones de la OPS y en base a las necesidades de cada uno de los países de la región; apoyando las iniciativas regionales de cooperación técnica para fortalecer las capacidades reguladoras de las agencias sanitarias nacionales. (22)

Los miembros que conforman a la Red PARF son las autoridades reguladoras de los países que ya son parte de la OPS. Desde su establecimiento, la Red PARF ha sido un foro regional para tratar temas de interés común entre países sobre la reglamentación farmacéutica. Por medio de los Grupos de Trabajo se ha promovido el diálogo constructivo entre todos los sectores que participan en la elaboración de documentos técnicos de la Red. La participación de la industria,

por medio de sus expertos, ha sido una contribución a este diálogo constructivo y al nivel técnico de las guías y otras propuestas formuladas. (23)

3.3.5 DNM, Dirección Nacional de Medicamentos

La Constitución de la República de El Salvador, en el Artículo 69, 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”. (24)

En febrero del año 2012 inició para El Salvador, una nueva etapa en el tema de medicamentos con la puesta en vigencia de la Ley de Medicamentos por parte de la Asamblea Legislativa, ya que se crea la Dirección Nacional de Medicamentos, conocida como DNM. Todo esto divisó un panorama mejor para la fabricación, comercialización y regulación de medicamentos y productos afines al área de regulación sanitaria en el territorio salvadoreño. (25)

Desde ese momento la DNM es la autoridad sanitaria competente para la autorizar la inscripción, importación, fabricación, etc., hasta el expendio al consumidor final de los medicamentos y productos afines o sustancias que ofrezcan una acción terapéutica fabricada, tal como lo establece la Ley de Medicamentos, en el artículo 6, inciso e). (24)

La Dirección Nacional de Medicamentos es la autoridad competente para la aplicación de la mencionada Ley de Medicamentos, esto al ser 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. (26)

En una gran lista de objetivos por cumplir, se contempla:

- Autorizar la inscripción, importación, fabricación y expendio de los productos regulados por esta Ley, con excepción de las fórmulas magistrales:
- Autorizar la inscripción, importación, fabricación y expendio de especialidades Químico-Farmacéuticas, suplementos vitamínicos, productos naturales y otros productos o sustancias que ofrezcan una acción terapéutica fabricadas en el país o en el extranjero y que cumplan los requisitos establecidos en el Reglamento de la presente Ley;
- Garantizar todo el proceso de control de calidad de los medicamentos;
- Elaborar y proponer los proyectos de Reglamento de la presente Ley al presidente de la República para su aprobación. (27)

3.4 Reglamentación Técnica en El Salvador

3.4.1 OSARTEC, Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica

La reglamentación técnica en El Salvador fue desarrollada, principalmente por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT. (28)

Con la entrada en vigor de la Ley de Creación del Sistema Salvadoreño para la Calidad, las actividades en materia de reglamentación técnica fueron encomendadas al Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica (OSARTEC) quien tiene como facultad de ley coordinar la adopción, adaptación, actualización y divulgación de reglamentos técnicos de su competencia emitidos por las diferentes instituciones del Estado; así como emitir los reglamentos necesarios para el buen funcionamiento del Sistema. (28)

La actividad de reglamentación y, en especial, la reglamentación técnica, se ha desarrollado de forma más sofisticada en los últimos años. Nuevos métodos se

vienen adoptando con el fin de asegurar su transparencia, evaluar sus impactos y potenciar su implementación de manera eficaz. Según los estudios, en algunos países de Latinoamérica el impacto de la reglamentación técnica alcanza entre el 2% y el 3% del Producto Interno Bruto (PIB). (28)

La buena reglamentación fue implementada de diversas formas: flexible, consistente, coherente y proporcional con los objetivos legítimos que se desean alcanzar; y resulta una importante herramienta para promover el desarrollo y el progreso de la sociedad. En este sentido, la adopción de prácticas recomendadas de reglamentación beneficia no sólo su implementación, sino también la eficacia y la eficiencia de la presencia del Estado en lo que respecta al cumplimiento de sus objetivos legítimos, además de fomentar el sentido de ciudadanía, el progreso económico y la mitigación de los impactos ambientales, sociales y económicos de la reglamentación técnica. No por casualidad, diferentes organismos internacionales vienen desarrollando estudios acerca de las buenas prácticas de reglamentación, además de celebrar acuerdos multilaterales y bilaterales, los cuales afectan la manera por la cual se establecen las reglamentaciones técnicas. (28)

La armonización de los reglamentos es un mecanismo que aporta el reforzar la institucionalidad, contribuye a la mejora continua, a la sistematización de los procesos y al perfeccionamiento de las prácticas de reglamentación del Estado; de igual forma, cuando esta armonización se realiza en sintonía con la normativa internacional, se favorece el ingreso de los productos salvadoreños a los mercados internos y externos de la región. (29)

Las entidades con atribuciones reglamentarias deberán elaborar su correspondiente plan anual de reglamentación técnica, en el cual se incorporan los nombres de los anteproyectos de reglamentos técnicos que, en atención a la

identificación de las necesidades de la entidad reglamentaria, se deben elaborar, autorizar y poner en vigencia. Una vez elaborado el plan por la entidad con atribuciones reglamentarias, deberá ser remitido a OSARTEC durante el último trimestre del año en curso, dando así conformidad a lo establecido en el artículo 16 numeral II literal *b*) de la Ley de Creación del Sistema Salvadoreño para la Calidad, todo esto con la finalidad que el organismo salvadoreño incluya dichas solicitudes de reglamentación técnica en su propio Plan Anual de Reglamentación Técnica. ⁽²⁹⁾

3.4.2 Buenas Prácticas de Reglamentación Técnica

La implementación de las Buenas Prácticas de Regulación exige la aplicación de ciencias regulatorias en la toma de decisiones. Estas ciencias regulatorias son tanto multidisciplinarias como interdisciplinarias, orientadas a la evolución de nuevos instrumentos, estándares y procesos para valorar la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos y otras tecnologías. Las ciencias regulatorias se aplican en todos los productos médicos, tanto para productos establecidos en el mercado global como para las nacientes tecnologías sanitarias. ⁽²³⁾

Para que un anteproyecto de reglamento técnico sea incluido en el Plan Anual de Reglamentación Técnica, deberá cumplir con los siguientes elementos:

- El anteproyecto debió ser presentado durante el último trimestre del año en curso al OSARTEC.
- El solicitante debe presentar toda la documentación de respaldo técnico al OSARTEC (evaluación ex-ante).
- Si el proyecto proviene del sector privado, debe contar con el consenso de toda la rama productiva o industrial que sea necesaria, a fin de que el documento constituya un resultado del consenso del sector interesado.

- En el caso que sea un productor único, podrá presentarlo de manera individual. (29)

En cuanto a su contenido y justificación, los reglamentos técnicos deben cumplir con lo establecido en el Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio (Acuerdo OTC) y el Acuerdo sobre Medidas Sanitarias y Fitosanitarias (Acuerdo MSF) de la Organización Mundial de Comercio (OMC). No obstante, con el fin de facilitar la redacción de estos reglamentos técnicos y de establecer un marco uniforme que los reguladores puedan usar para tales efectos, la guía de OSARTEC propone una serie de reglas a tomar en cuenta para la redacción, estructuración y presentación de estos instrumentos regulatorios. (29)

Los reguladores y los agentes y sectores que participen en la elaboración de los reglamentos técnicos brindarán sus mejores esfuerzos por utilizar estos lineamientos con el fin de dotar a los reglamentos técnicos, y en general a cualquier especificación técnica de carácter obligatorio, de una base común que facilite, no sólo su redacción y elaboración; sino su consulta y aplicación por parte de los usuarios de dicho reglamento. (29)

La redacción, estructuración y presentación de proyectos de reglamentos técnicos, deben satisfacer los requisitos básicos siguientes:

- Claridad, precisión y consistencia del texto.
- Uniformidad y consistencia en la terminología empleada.
- Distribución ordenada del documento. (29)

Los reglamentos técnicos son tan variados y diferentes entre sí, tanto por la naturaleza de su contenido como por el número de sus páginas, lo que hace difícil establecer reglas universales para su redacción y composición. (29)

La elaboración de un reglamento técnico es la primera fase del proceso de reglamentación técnica. Tras la aprobación de los reglamentos técnicos se plantea la necesidad de su implementación y de la puesta en marcha de los mecanismos de vigilancia de su cumplimiento. ⁽²⁹⁾

3.5 Consejo Internacional para la Armonización

El Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) es único por reunir a las autoridades reguladoras miembros de dicho consejo y a la industria farmacéutica, con el fin de discutir aspectos científicos y técnicos de los productos farmacéuticos. Desde su inicio, las guías ICH han evolucionado para responder a los desarrollos cada vez más globales en el sector farmacéutico, siendo estas directrices ICH aplicadas por un número cada vez mayor de autoridades reguladoras del mundo. La misión de ICH es lograr una mayor armonización en todo el mundo para garantizar que se desarrollen, registren y mantengan medicamentos seguros, efectivos y de alta calidad de la manera más eficiente en cuanto a recursos y cumpliendo altos estándares. ⁽³⁰⁾

Existe un acuerdo para agrupar toda la información de calidad, seguridad y eficacia dentro de un formato común, el cual se denomina Documento Técnico Común (CTD, por sus siglas en inglés Common Technical Document). Dicho formato ha sido una revolución para los procesos de revisión regulatoria por parte de las agencias sanitarias, permitiendo una presentación electrónica y la implementación de buenas prácticas de revisión. ⁽³⁰⁾

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 Tipo de estudio

Transversal: Se recopilaron y analizaron los diferentes documentos referentes a las normativas, guías y reglamentos autorizados y vigentes, establecidos por las autoridades reguladoras de alta vigilancia sanitaria como lo es la EMA y TGA, así como la autoridad reguladora de nuestro país, DNM, y se aplicaron para elaborar la matriz comparativa que permitió establecer los diferentes requerimientos a establecer dentro de la propuesta de Reglamento Técnico Salvadoreño de registros sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos.

Exploratorio: Se definieron la aplicación de conceptos, se hizo un enfoque sobre el conocimiento que se tenía de un RTS y sobre los diferentes requisitos establecidos para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos por la EMA, TGA y DNM, analizando cada una de las limitantes que se tenía en cuanto al acceso de la información y determinando como con esta información que se logró recopilar una base de requisitos los cuales fueron plasmados en la propuesta de RTS, siendo ésta de interés para futuras investigaciones ayudando así a mejorar la regulación de medicamentos biológicos y biotecnológicos en nuestro país.

4.2 Investigación bibliográfica

Se buscó información en las siguientes fuentes:

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

- Unidad de Acceso a la Información Pública de la Dirección Nacional de Medicamentos
- Página web de la Autoridad Reguladora de El Salvador, Dirección Nacional de Medicamentos.
- Página web de la Organización Panamericana de la Salud.
- Página web de la Organización Mundial de la Salud.
- Página web de la Agencia Europea Medicamentos (por sus siglas en inglés EMA).
- Página web de Administración de Productos Terapéuticos de Australia (por sus siglas en inglés TGA).
- Página web del Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH).}

4.3 Investigación de campo (Ámbito de aplicación)

En el proceso de investigación se realizó como primer paso una búsqueda y recopilación de las normativas relacionadas con la regulación de los medicamentos biológicos y biotecnológicos por parte de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), así también de las autoridades reguladoras de alta vigilancia como lo es la EMA Y TGA.

Se realizó la búsqueda de información específica en la página oficial de la DNM que comprende dirigirse a la sección de Unidad de Registro de Medicamentos, al ingresar se procedió en la opción Guías, y se procedió la descarga de la guía para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, guía de requisitos para registro sanitario de productos farmacéuticos. Dentro de la página web principal de la DNM, nos dirigimos a la pestaña Institución, posterior ingresar a Normativas y ahí dentro de las diferentes clasificaciones encontraremos los siguientes documentos como la Ley de Medicamentos, Reglamento General de

la Ley de Medicamentos. De igual forma en la página DNM está la Unidad de Acceso a la Información Pública de la DNM. En la página web de OSARTEC encontramos el Plan Anual de Reglamentación Técnica, el Reglamento para la Elaboración de Reglamentos Técnicos Salvadoreños, Guía de Buenas Prácticas de Reglamentación Técnica.

Para el caso de la Agencia Europea de Medicamentos, EMA, su página web dispone de un buscador por palabras, mediante el cual se escribió los temas y documentos específicos a investigar, como son los módulos de calidad. De igual forma se procedió con la investigación de normativas dentro del sitio web de la Administración de Productos Terapéuticos, TGA. Estas últimas dos agencias sanitarias mencionadas se rigen mediante los parámetros establecidos en el acuerdo ICH para reunir toda la información de calidad, seguridad y eficacia para el registro de un producto farmacéutico dentro del formato CTD, por lo que también se realizó una búsqueda de las guías emitidas por dicho consejo internacional.

A partir de la información recopilada, seleccionada y sustraída se procedió a dar cumplimiento al segundo objetivo, elaborando una matriz comparativa entre los requisitos establecidos por la DNM, EMA y TGA para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, la cual se diseñó de la siguiente manera: en una columna inicial se plasmó los requisitos para la obtención de dicho registro, en las siguientes tres columnas se marcó que agencia solicita el respectivo requisito, teniendo una última columna donde se han reflejado observaciones/interpretaciones del porqué de los requisitos, todo esto se realizó para tener una matriz de comparación densa y lo más completa posible.

Se seleccionaron los requerimientos necesarios para la obtención del registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos a través de los

establecidos por parte de la EMA, la TGA y la DNM; esto para asegurar correctamente que la evaluación técnico-científica, fisicoquímica, biotecnológica, clínica y microbiológica de los medicamentos biológicos y biotecnológicos que deseen someterse al proceso y obtención del registro sanitario en El Salvador. Se pretendió que la información plasmada en la propuesta de RTS fuese lo más completa para garantizar la seguridad, calidad y eficacia que ofrecen estos productos. De esta forma tomando en cuenta la realidad administrativa y legal de nuestro país, así también los requisitos establecidos a nivel regional, se elaboró la propuesta de Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, esto para dar cumplimiento al tercer objetivo planteado.

Como objetivo final de esta investigación, se entregó a la Dirección Nacional de Medicamentos la propuesta del Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, esto en forma física y digital, a través de sus ventanillas de recepción de correspondencia.

4.4 Métodos e instrumentos

El método de investigación que se utilizó fue el bibliográfico, indagando y recopilando información de las normativas, guías vigentes sobre los medicamentos biológicos y biotecnológicos, todo bajo la herramienta de Internet; realizando así una matriz comparativa donde se recopilaron los requisitos para el registro de productos Biológicos y Biotecnológicos proporcionados por los documentos oficiales disponibles en las páginas webs de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Productos Terapéuticos de Australia (TGA), de acuerdo con el formato propuesto a continuación:

Cuadro N° 4: Formato del cuadro resumen de documentación, reglamentaciones y legislaciones para el registro sanitario de productos biológicos y biotecnológicos.

Agencia Reguladora	Documentos/ Reglamentos/ Legislaciones	Enlace de Búsqueda Web
DNM		
EMA		
TGA		

Fuente: Elaboración propia

Luego que se recopiló la información, se plasmó la información necesaria en la siguiente matriz de comparación entre los requisitos establecidos por la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) y las agencias de alta vigilancia sanitaria EMA y TGA para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, esto para dar cumplimiento a nuestro segundo objetivo.

Cuadro N° 5: Formato de matriz comparativa de la regulación de productos biológicos y biotecnológicos

Matriz comparativa de la regulación de productos biológicos y biotecnológicos					
N°	Requisitos	DNM (El Salvador)	EMA (Europa)	TGA (Australia)	Observaciones/ Interpretación
1					
2					

Fuente: Elaboración propia

Elaborada la matriz y conforme al tercer objetivo, se seleccionó la información técnica para la elaboración de la propuesta de reglamento técnico salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos.

Para la elaboración de la propuesta de Reglamento Técnico se utilizó como una referencia inicial la Guía de Buenas Prácticas de Reglamentación técnica emitida por OSARTEC, en la cual se establecen lineamientos en cuanto a la estructura y distribución. Por tanto, para la verificación de los requisitos recopilados en la matriz comparativa, se realizó un análisis de estos verificando si estos aplican para ser plasmados en nuestra propuesta de Reglamento Técnico Salvadoreño de medicamentos biológicos y biotecnológicos. Posteriormente estos requerimientos se esquematizaron de acuerdo con la estructura establecida en el Reglamento para la Elaboración de Reglamentos Técnicos Salvadoreños, de OSARTEC. Dicha estructura se visualiza en el cuadro N° 3.

Cuadro N° 6: Estructura de propuesta a ser entregada a la DNM.

ESTRUCTURA
a) Portada: <ul style="list-style-type: none"> - Codificación del RTS - Título - Correspondencia - Codificación ICS - Editado por
b) Índice del Contenido
c) Informe <ol style="list-style-type: none"> 1. Objeto 2. Ámbito de aplicación 3. Abreviaturas y siglas 4. Definiciones 5. Contenido técnico 6. Procedimientos de evaluación de la conformidad 7. Documentos que consultar 8. Fuentes Bibliográficas 9. Vigilancia y verificación 10. Derogatoria 11. Vigencia
Anexos

Fuente: Elaboración propia tomando como base el Reglamento para la elaboración de Reglamentos Técnicos Salvadoreños, OSARTEC

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se recopilaron los requisitos establecidos para la obtención del registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos por las agencias sanitarias: Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) de El Salvador, por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA) de la Unión Europea y por la Administración de Productos Terapéuticos (Therapeutic Goods Administration, TGA) de Australia. De los resultados encontrados fueron recolectados fueron detallados en el cuadro N° 7 en forma de resumen, con el objeto de tener a la mano información más directa y que ésta sea la más actualizada. Todos los URL se obtuvieron en esta forma para una accesibilidad directa en un cuadro resumen.

Cuadro N° 7: Cuadro resumen de documentación, reglamentaciones y legislaciones para el registro sanitario de productos biológicos y biotecnológicos.

Agencia Reguladora	Documentos/ Reglamentos/ Legislaciones	Enlace de Búsqueda Web
DNM	1- Ley de Medicamentos 2- Reglamento General de la Ley de Medicamentos 3- Ley de Acceso a la Información Pública 4- Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros	1- https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/12/Ley-de-Medicamentos.pdf 2- https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/09/REGLAMENTO-GENERAL-DE-LA-LEY-DE-MEDICAMENTOS.pdf 3- https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/09/LEY-DE-ACCESO-A-LA-INFORMACION-PUBLICA.pdf 4- https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/09/REGLAMENTO-ESPECIAL-PARA-RECONOCIMIENTO-DE-REGISTROS-SANITARIOS-EXTRANJEROS.pdf

Cuadro N° 7: (continuación)

Agencia Reguladora	Documentos/ Reglamentos/ Legislaciones	Enlace de Búsqueda Web
	<p>5- Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.59:11, Requisitos de Registro Sanitario</p> <p>6- Guía de Requisitos para Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos</p> <p>7- Guía para el Registro Sanitario de Productos Biológicos y Biotecnológicos</p> <p>8- Reglamento para la Protección de Datos de Prueba de Nuevos Productos Farmacéuticos</p>	<p>5- https://www.medicamentos.gob.sv/?p=3513</p> <p>6- https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmcategory=guias-urm</p> <p>7- https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmcategory=guias-urm</p> <p>8- https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmpro=dnm-reglamento-para-la-proteccion-de-datos-de-prueba-de-nuevos-productos-farmaceuticos</p>
	1- M4: Documento Técnico Común (CTD)	1- https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/ich-guidelines

Cuadro N° 7: (continuación)

Agencia Reguladora	Documentos/ Reglamentos/ Legislaciones	Enlace de Búsqueda Web
EMA	<p>2- Organización del Documento Técnico Común para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano, M4</p> <p>3- Documento Técnico Común para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano: Calidad - M4Q(R1) -Resumen General de Calidad del Módulo 2 -Módulo 3: Calidad</p> <p>4- Documento Técnico Común para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano: Seguridad - M4S(R2) Descripción No Clínica y Resúmenes No Clínicos de Módulo 2 Organización del Módulo 4</p>	<p>2- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m4-r4-common-technical-document-ctd-registration-pharmaceuticals-human-use_en.pdf</p> <p>3- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m-4-q-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-quality-step-5_en.pdf</p> <p>4- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m-4-s-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-safety-step-5_en.pdf</p>

Cuadro N° 7: (continuación)

Agencia Reguladora	Documentos/ Reglamentos/ Legislaciones	Enlace de Búsqueda Web
	5- Revisión de la Directriz M4E sobre la mejora del Formato y Estructura de la Información Beneficio – Riesgo en ICH Eficacia M4E(R2)	5- https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m-4-e-common-technical-document-registration-pharmaceuticals-human-use-efficacy-step-5_en.pdf
TGA	1- Cómo Regulamos 2- Documento Técnico Común (ICH) 3- Requerimientos Técnicos, Directrices Reguladoras Australianas para productos Biológicos 4- Estructura del Expediente, Directrices Reguladoras Australianas para productos Biológicos 5- Parte A: Requisitos para Todos los Expedientes 6- Parte B: Expedientes Electrónicos 7- Parte C: Dar formato a su expediente	1. https://www.tga.gov.au/how-we-regulate 2. https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/common-technical-document-ctd 3. https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/dossier-requirements-class-2-3-and-4-biologicals/technical-requirements 4. https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/dossier-requirements-class-2-3-and-4-biologicals/dossier-structure#ectd 5. https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/general-dossier-requirements/part-requirements-all-dossiers 6. https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/general-dossier-requirements/part-b-electronic-dossiers 7. https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/general-dossier-requirements/part-c-formatting-your-dossier

Fuente: Elaboración propia

Después de la recopilación de los documentos que contienen los requisitos para la obtención de registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos de las autoridades reguladoras, se elaboró la matriz comparativa con la información extraída de dichos documentos oficiales que contienen la regulación sanitaria de estos tipos de medicamentos. Los requisitos encontrados en las normativas vigentes de la Agencia Europea de Medicamentos, Administración de productos terapéuticos de Australia (TGA), fueron comparados con las normativas de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) a través de una matriz comparativa. Dentro del cuadro N° 8 se reflejan los resultados del análisis comparativo que se realizó entre las agencias reguladoras anteriormente mencionadas.

Cuadro N° 8: Matriz comparativa de la regulación de productos biológicos y biotecnológicos

Matriz comparativa de la regulación de productos biológicos y biotecnológicos					
N°	Requisitos	DNM (El Salvador)	EMA (Europa)	TGA (Australia)	Observaciones/ Interpretación/ Comentarios
1	Formulario	X	X	X	EMA y TGA: dependerá el formato y la forma según la región/país, es decir Módulo 1 del CTD de las ICH.
2	Copia de Licencia y Declaración Jurada según formato autorizado por DNM	X	-	-	DNM: requiere esta documentación con el objetivo de reconocer de manera oficial los registros sanitarios de agencias reguladoras certificadas por OPS de nivel IV y agencias sanitarias de alta vigilancia. Esto aplica cuando la solicitud se ha realizado bajo la procedencia Reconocimiento Extranjero, y será otorgada cuando los productos hayan sido registrados por esas mismas agencias y que dichas cuenten con reglamentación específica para biológicos y biotecnológicos.

Cuadro N° 8: (continuación)

Matriz comparativa de la regulación de productos biológicos y biotecnológicos					
N°	Requisitos	DNM (El Salvador)	EMA (Europa)	TGA (Australia)	Observaciones/ Interpretación/ Comentarios
					EMA y TGA aplican la sección 1.3.5 del Módulo 1: Información sobre el producto ya aprobado en los Estados miembros de ICH, por lo que no es requerido este punto.
3	Certificado de Producto Farmacéutico (CPP)	X	-	-	EMA y TGA aplican la sección 1.3.5 del Módulo 1: Información sobre el producto ya aprobado en los Estados miembros de ICH, por tal razón no solicita este documento. Ante la DNM, el CPP certifica la calidad del producto en cuestión, así también que el registro sanitario en el país de origen se encuentra vigente y que está autorizado para su comercialización.
4	Certificado de Venta Libre (CVL)	X	-	-	EMA y TGA aplican la sección 1.3.5 del Módulo 1: Información sobre el producto ya aprobado en los Estados miembros de ICH, por tal razón no solicita este documento. DNM no solicita CVL si en lugar de éste es presentado el CPP del medicamento en cuestión.

Cuadro N° 8: (continuación)

Matriz comparativa de la regulación de productos biológicos y biotecnológicos					
N°	Requisitos	DNM (El Salvador)	EMA (Europa)	TGA (Australia)	Observaciones/ Interpretación/ Comentarios
5	Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura	X	-	-	<p>EMA: no solicita el certificado de BPM de los laboratorios involucrados, pero estos deben contar con la Licencia de Manufactura y/o Certificado EudraGMP.</p> <p>DNM no requiere el certificado de BPM, si en lugar de éste se presente un CPP el cual declare la confirmación del cumplimiento de BPM del laboratorio fabricante y la frecuencia/periodicidad de las inspecciones de BPM realizadas por la agencia emisora del CPP.</p>
6	Contrato de Fabricación/ Acondicionador	X	-	-	<p>EMA y TGA: Están descritos las relaciones de las partes involucradas en la fabricación y/o acondicionamiento en el Módulo 2 según CTD de las ICH.</p> <p>Ante la DNM dependerá de la documentación presentada y la información declarada en la misma si se requerirá o no la inscripción del contrato.</p>
7	Fórmula cuali-cuantitativa completa por unidad de dosis	X	X	X	EMA y TGA: está incluida en el Módulo 2 según CTD de las ICH.

Cuadro N° 8: (continuación)

Matriz comparativa de la regulación de productos biológicos y biotecnológicos					
N°	Requisitos	DNM (El Salvador)	EMA (Europa)	TGA (Australia)	Observaciones/ Interpretación/ Comentarios
8	Especificaciones de producto terminado	X	X	X	EMA y TGA: está incluida en el Módulo 3 según CTD de las ICH.
9	Certificado de Producto terminado (en original)	X	-	-	<p>DNM: requiere esta documentación cuando la solicitud se ha realizado bajo la procedencia Reconocimiento Extranjero.</p> <p>EMA y TGA aplican la sección 1.3.5 del Módulo 1: Información sobre el producto ya aprobado en los Estados miembros de ICH, por tal razón no solicita este documento.</p>
10	Informe de Estudios de Estabilidad	X	X	X	EMA y TGA: está incluida en el Módulo 2 según CTD de las ICH.
11	Monografía Química de los principios activos	X	X	X	EMA y TGA: está incluida en el Módulo 2 según CTD de las ICH.
12	Etiquetas del envase/empaqué y primario, secundario o sus proyectos	X	X	X	<p>EMA y TGA: está incluida en el Módulo 1 según CTD de las ICH.</p> <p>DNM: Estas etiquetas debe cumplir con lo establecido en el RTCA de Etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano.</p>
13	Método y descripción del proceso de fabricación	X	X	X	EMA y TGA: está incluida en el Módulo 2 según CTD de las ICH.

Cuadro N° 8: (continuación)

Matriz comparativa de la regulación de productos biológicos y biotecnológicos					
N°	Requisitos	DNM (El Salvador)	EMA (Europa)	TGA (Australia)	Observaciones/ Interpretación/ Comentarios
14	Resumen de calidad del producto	X	X	X	EMA y TGA: están incluidos en los Módulos 2 y 3, según CTD de las ICH.
15	Principio activo y producto terminado	X	X	X	EMA y TGA: están incluidos en los Módulos 2 y 3, según CTD de las ICH.
16	Información Técnico-Científica adicional	X	X	X	EMA y TGA: está incluida en los Módulos 2, 3, 4 y 5 según CTD.
17	Método de Análisis Validado (Físico Químico y Microbiológico)	X	X	X	EMA y TGA: está incluida en el Módulo 3 según CTD.
18	Inserto, Prospecto o Instructivo	X	X	X	EMA y TGA: está incluida en el Módulo 1 según CTD de las ICH.
19	Monografía / Ficha Técnica	X	X	X	EMA y TGA: La Ficha Técnica está incluida en el Módulo 1 según CTD de las ICH.
20	Informes concluyentes de estudios preclínicos	X	X	X	EMA y TGA: está incluida en los Módulos 2, 3, 4 y 5 según CTD.
21	Informes concluyentes de estudios clínicos Fase I, II, III y IV	X	X	X	EMA y TGA: está incluida en los Módulos 2, 3, 4 y 5 según CTD.
22	Datos de Prueba (Declaración Jurada e Informe de búsqueda de Patente)	X	-	-	DNM: este requisito aplica para productos innovadores de los cuales las compañías quieren protección contra todo uso comercial desleal.

Cuadro N° 8: (continuación)

Matriz comparativa de la regulación de productos biológicos y biotecnológicos					
N°	Requisitos	DNM (El Salvador)	EMA (Europa)	TGA (Australia)	Observaciones/ Interpretación/ Comentarios
					EMA y TGA: Esto no lo solicitan estas agencias ya que las moléculas de los productos innovadores están protegidas por sus respectivas patentes.
23	Evaluación de Informe Periódico de Seguridad (IPS/PBRER/PS UR)	X	X	X	EMA y TGA: está incluido en el Módulo 1 según CTD. DNM: Debe cumplir con los lineamientos establecidos por el CNFV.
24	Evaluación de Plan de Gestión de Riesgos (PGR)	X	X	X	EMA y TGA: está incluido en el Módulo 1 según CTD. DNM: Debe cumplir con los lineamientos establecidos por el CNFV.
25	Nota Aclaratoria	X	-	-	Para la DNM esto es opcional, pero su objetivo es aclarar dudas. EMA y TGA: está incluido en el Módulo 1 según CTD, cuando sean realizadas preguntas que necesitan ser contestadas.

Fuente: Elaboración propia

Como resultado de la revisión, comparación y análisis de las normativas vigentes se ha obtenido lo siguiente:

Se determinó que de acuerdo a la guía para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos se requiere una copia de licencia y la declaración jurada para reconocer de manera oficial los registros sanitarios de agencias reguladoras certificadas por la OPS de nivel IV y agencias sanitarias de alta

vigilancia, respecto al certificado de producto farmacéutico, este documento la DNM lo solicita como garantía que el producto farmacéutico está siendo comercializado y/o regulado en el país de origen, para constatar la venta en el país importador se solicita el certificado de venta libre. En lo que respecta a la verificación de las buenas prácticas de manufactura del fabricante y/o laboratorio acondicionador, se demanda la presentación del certificado de BPM. El contrato de fabricación es el documento que garantiza que las partes involucradas han llegado a un acuerdo de las actividades que cada uno realizara y su respectivo cumplimiento. En relación con el certificado de producto terminado, este se requiere cuando el registro es de procedencia extranjera. La protección otorgada por la DNM a la molécula nueva se basa en los datos de prueba, los cuales permiten comprobar la seguridad, calidad y eficacia del medicamento y evitar cualquier uso comercial desleal de otra parte no autorizada.

En la elaboración de la matriz para el análisis comparativo, se seleccionaron los requisitos que son necesarios para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, de los cuales son los que utilizan las autoridades de alta vigilancia sanitaria como lo es la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Administración de Productos Terapéuticos de Australia (TGA), con ello se comparó la guía establecida por la DNM para estos medicamentos.

La matriz de comparación, que corresponde al cuadro No. 8, está compuesta entre un aproximado de 23 a 25 requisitos, de carácter obligatorio para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos. La cantidad de requisitos dependerá de la procedencia detallada en la solicitud (Extranjero, Reconocimiento Extranjero, etc.); así también de los documentos presentados, los cuales exentan otros, como, por ejemplo: el CPP y CVL/GMP.

La EMA y TGA, coinciden con el cumplimiento del 100% de los requisitos, todos basados en las Normas ICH para aprobar el registro sanitario de dichos

medicamentos; mientras que la DNM si requiere la presentación de documentación adicional, ya sea por la región en la que se encuentra esta Dirección o porque los medicamentos biológicos y biotecnológicos son productos provenientes del extranjero donde la DNM no es la responsable de la inspección de los proceso que realizan las plantas de fabricación extranjeras. Así también, esta última agencia sanitaria deja en incertidumbre el proceso de análisis de control de calidad, ya que queda a criterio interno de la misma el procedimiento de toma de muestras y las pruebas analíticas, ya que esto no se expresa de manera oficial en ninguna guía de laboratorio u otro tipo de documento el procedimiento a llevar a cabo para el respectivo análisis de control de calidad denominado: Análisis de Primer Lote de Importación. En El Salvador para poder llevar a cabo un seguimiento total que asegure la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos y biotecnológicos es necesario que la entidad reguladora (DNM) cuente con tecnologías de análisis que permitan efectuar el mejor análisis de control de calidad.

El contenido de la propuesta de reglamento técnico salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos se elaboró a partir de la selección de la información técnica que se encuentra dentro de la matriz de los requisitos establecidos por la EMA, TGA y la DNM, los cuales se acercan más a la realidad que tiene El Salvador. Por lo tanto, dicha propuesta de reglamento se espera que fortalezca la estructura con la que ya cuenta la DNM en el registro sanitario de estos medicamentos, ayudando a agilizar y regular la importación y comercialización de los medicamentos de uso biológico y biotecnológico dentro del territorio nacional.

A continuación, se observa la propuesta de Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos:

PROPUESTA DE REGLAMENTO TÉCNICO SALVADOREÑO

**PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. MEDICAMENTOS DE USO HUMANO.
REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y
BIOTECNOLÓGICOS**

CONTENIDO

PÁG.

1. OBJETO
 2. ÁMBITO DE APLICACIÓN
 3. ABREVIATURAS Y SIGLAS
 4. DEFINICIONES
 5. CONTENIDO TÉCNICO
 6. PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD
 7. DOCUMENTOS A CONSULTAR
 8. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS
 9. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN
 10. DEROGATORIA
 11. VIGENCIA
- ANEXOS

1. OBJETO

Establecer los requisitos necesarios para obtener el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos ante la Dirección Nacional de Medicamentos, DNM, garantizando su seguridad, calidad y eficacia.

2. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Aplica a los medicamentos de origen biológico y/o biotecnológicos que requieren obtener el registro sanitario ante la Dirección Nacional de Medicamentos.

3. ABRIATURAS Y SIGLAS

- **BPM:** Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura
- **CF:** Contrato de Fabricación
- **CPP:** Certificado de Producto Farmacéutico
- **CTD:** Documento Técnico Común (Common Technical Document, por sus siglas en inglés)
- **CNFV:** Centro Nacional de Farmacovigilancia
- **CVL:** Certificado de Venta Libre
- **DNM:** Dirección Nacional de Medicamentos
- **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos
- **ICH:** Consejo Internacional para la Armonización (International Council for Harmonisation, por sus siglas en inglés)
- **IPS:** Informe Periódico de Seguridad
- **OSARTEC:** Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **OPS:** Organización Panamericana de la Salud
- **PART:** Plan Anual de Reglamentación Técnica
- **PBRER:** Informe periódico de evaluación de beneficio-riesgo (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report, por sus siglas en inglés)
- **PGR:** Plan de Gestión de Riesgos
- **PSUR:** Informe periódico de actualización de seguridad (Periodic Safety Update Report, por sus siglas en inglés)
- **PA:** Principio Activo
- **PT:** Producto terminado
- **RTCA:** Reglamento Técnico Centroamericano
- **RTS:** Reglamento Técnico Salvadoreño
- **UREP:** Unidad de Registro de Establecimientos y Poderes, DNM

4. DEFINICIONES

- **Apoderado Responsable:** persona natural o jurídica que reside en el país, la cual está autorizada por el titular del medicamento a través de un poder otorgado, para que responda ante la autoridad reguladora.
- **Autoridad Reguladora:** autoridad responsable de la regulación sanitaria en cada país o región. En El Salvador, en el ámbito de medicamentos, esa función la desempeña la Dirección Nacional de Medicamentos.
- **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.
- **Certificado de Análisis de Producto Farmacéutico:** documento relativo a las especificaciones del producto o de las materias primas, donde se anotan los resultados de los análisis realizados a las materias primas y materiales empleados en la elaboración del producto, así como los resultados de los análisis practicados al producto en proceso, a granel o terminado, para asegurar el ajuste del mismo a las especificaciones.
- **Certificado de Producto Farmacéutico:** certificación emitida por la autoridad reguladora del país o región de origen, de acuerdo con el formato recomendado por la OMS, como parte del sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional.
- **Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura:** documento expedido por la autoridad reguladora del país en el cual se encuentra ubicado el laboratorio fabricante o acondicionador, donde se certifica que el laboratorio cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura.
- **Certificado de Venta Libre:** documento expedido con la finalidad de proteger a los nacionales de productos en experimentación, en el cual se certifica que el producto farmacéutico tiene su registro vigente y está autorizado para su venta en ese país.
- **Contrato de Fabricación/acondicionamiento:** documento legal celebrado entre el titular del medicamento y fabricante o acondicionador, en

el cual se establecen las condiciones, compromisos y demás circunstancias para la fabricación de uno o más productos.

- **Datos de prueba:** información mediante la cual se comprueba la seguridad y eficacia de un producto farmacéutico, contenida en los ensayos clínicos fases I, II y III.
- **Empaque/envase primario:** recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en su forma farmacéutica terminada.
- **Empaque/envase secundario:** recipiente dentro del cual se coloca/introduce el envase primario que contiene al medicamento en su forma farmacéutica terminada, para su distribución y comercialización.
- **Formulario:** documento utilizado para el proceso de nuevo registro sanitario, que contiene espacios vacíos de manera estructurada, los cuales están destinados para ser rellenados con el propósito específico de proporcionar la información del producto a registrar.
- **Medicamento biológico:** medicamentos obtenidos a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos cuyos métodos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos: crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos, empleo de células eucariotas, extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales, productos obtenidos por ADN recombinantes o hibridomas, propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.
- **Medicamento biotecnológico:** son medicamentos biológicos elaborados mediante la utilización de la biotecnología, puesto que constituyen proteínas obtenidas por la técnica de ADN recombinante expresada en tejidos animales o en formas de vida microbianas.
- **Medicamento innovador:** es aquel medicamento que ofrece una nueva molécula con fines terapéuticos y ha sido autorizado por la Autoridad Reguladora Nacional sobre la base de un expediente de registro completo; es decir, la indicación o las indicaciones de uso fueron autorizadas sobre la base de datos completos de calidad, eficacia y seguridad e

inmunogenicidad.

- **Nuevo registro sanitario de procedencia nacional o extranjera:** es el proceso técnico legal que asegura que el medicamento a comercializar cumple con los requisitos de calidad, eficacia y seguridad, el cual culmina con la obtención de una certificación sanitaria para la comercialización emitida por la autoridad competente, según Ley de Medicamentos y su reglamento el cual aplica para los productos procedencia nacional y extranjera.
- **País de origen:** país donde se fabrica el producto. En caso que la fabricación intervenga más de un laboratorio fabricante, el país de origen es aquel en que se realiza la fabricación del producto a granel.
- **País de procedencia:** país del cual se inicia la distribución, acondicionamiento o exportación del producto. Siempre que estos intervengan en el proceso de fabricación; al menos hasta el empaque primario.
- **Plan de Gestión de Riesgos:** documento en el que el titular de un registro sanitario de medicamento nuevo especifica los riesgos relevantes al uso del medicamento, y establece un plan para la farmacovigilancia post comercialización del mismo, a fin de identificar, caracterizar y cuantificar dichos riesgos y en caso necesario, someterlo a un programa de prevención o minimización de estos.
- **Primer lote de comercialización:** lote que se comercializa para ser distribuido en el sector público o privado y sobre el cual se realiza el muestreo, a fin de ejecutar el análisis para la verificación de la calidad para efectos de registro.
- **Profesional Químico Farmacéutico Responsable:** es el profesional autorizado para su ejercicio por la Junta de Vigilancia de la Profesión Químico Farmacéutica. Él es quien, ante la DNM, responde por la calidad y veracidad del producto autorizado por el titular del medicamento.
- **Reconocimiento Extranjero:** Es el proceso técnico legal que asegura que el medicamento a comercializar cumple con los requisitos de calidad,

eficacia y seguridad, el cual culmina con la obtención de una certificación sanitaria para la comercialización emitida por la autoridad competente, según el Decreto Legislativo No. 34, en el cual se podrá reconocer de manera oficial los registros otorgados por autoridades sanitarias de países cuyas Agencias Reguladoras de Medicamentos que han sido certificadas de nivel IV por la OPS, así como aquellos registros sanitarios otorgados por autoridades sanitarias de los Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Australia, Japón y la Agencia Europea de Medicamentos.

- **Reglamento Técnico Centroamericano:** documento aprobado por el Consejo de Ministros de Integración Económica de Centroamérica (COMIECO), en el que se establecen las características de los bienes o sus procesos y métodos de producción conexos o las características de los servicios o sus métodos de operación conexos, incluidas las disposiciones administrativas aplicables y cuya observancia es obligatoria. También puede incluir prescripciones en materia de terminología, símbolos, embalaje, marcado o etiquetado aplicables a un bien, servicios, procesos o métodos.

- **Titular del registro sanitario:** persona natural o jurídica a nombre de quien se emite la licencia sanitaria del medicamento.

5. CONTENIDO TÉCNICO: REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTÉCNOLÓGICOS ANTE LA DNM

Los requisitos para la obtención de registro sanitario de productos de origen biológico y biotecnológico ante la DNM son los mencionados a continuación:

- a) Formulario
- b) Copia de Licencia y Declaración Jurada según formato autorizado por DNM
- c) Certificado de Producto Farmacéutico
- d) Contrato de Fabricación
- e) Fórmula cuali-cuantitativa
- f) Especificaciones de producto terminado
- g) Certificado de producto terminado
- h) Informe de estudios de estabilidad
- i) Monografía química de los principios activos
- j) Etiquetas del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos

- k) Método y descripción del proceso de fabricación
- l) Información técnico-científica adicional
- m) Resumen de calidad del producto
- n) Principio activo y producto terminado
- o) Método de análisis validado (Físico químico y microbiológico)
- p) Inserto, prospecto o instructivo
- q) Monografía / Ficha técnica
- r) Informes concluyentes de estudios preclínicos
- s) Informes concluyentes de estudios clínicos: Fase I, II, III y IV
- t) Datos de prueba
- u) Evaluación de Informe Periódico de Seguridad (IPS, PBRR, PSUR) y Evaluación de Plan de Gestión de Riesgos
- v) Notas Aclaratorias

6. PROCEDIMIENTOS DE EVALUACIÓN DE LA CONFORMIDAD

Para un mejor entendimiento de los requisitos para la obtención de registro sanitario de productos de origen biológico y biotecnológico, se hace una descripción de cada uno a continuación:

a) Formulario

Este formulario se encuentra disponible para su descarga en la página web de la DNM, en el cual se debe detallar la información general del producto. Este documento tiene que ser firmado por el Profesional Responsable y Apoderado Responsable, los cuales deben estar debidamente inscritos ante la UREP; y las firmas tienen que ser autenticadas ante un notario salvadoreño.

b) Copia de Licencia y Declaración Jurada según formato autorizado por DNM

Esto aplica cuando se ha presentado la solicitud de registro sanitario bajo la procedencia Reconocimiento Extranjero. La copia de Licencia se refiere al documento que avale la autorización del producto por una agencia reguladora que ha sido certificada nivel IV por la OPS, o por las autoridades sanitarias de Estados Unidos de América, Canadá, Australia, Suiza, Japón o por la EMA. La declaración jurada debe cumplir el formato establecido por la DNM, el cual se encuentra disponible para su descarga en su página web oficial.

c) Certificado de Producto Farmacéutico

Es un certificado de calidad del producto e indica que el producto tiene autorización para su fabricación, distribución y comercialización. Este documento debe encarrilarse al formato establecido por la OMS, declarando la información concreta del producto a registrar, por ejemplo: nombre comercial del producto, fórmula, nombre del titular, nombre del fabricante/acondicionador del producto terminado y su país, nombre del fabricante del principio activo, vida útil autorizada, etc.

Ante el caso que la autoridad sanitaria del país de origen no emita este documento, se deben presentar los siguientes certificados:

i. Certificado de Venta Libre

Este es un documento oficial emitido con el objeto de asegurar que el producto declarado cuenta con un registro sanitario en el país de emisión y que dicho producto posee autorización favorable para su libre venta y consumo humano.

ii. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura

Este documento garantiza seguridad, eficacia y calidad a través de todas las operaciones involucradas durante el procedimiento para la fabricación y/o acondicionamiento del producto, y es otorgado por la autoridad competente del país que lo emite. Debe presentarse un certificado de BPM por cada fabricante que participa en la fabricación y acondicionamiento, ya sea del PT o PA.

d) Contrato de Fabricación

Este documento también puede conocerse como Contrato de Maquila, y es el documento legal que se celebra entre el titular y el fabricante/acondicionador del mismo. En este documento se plasman las responsabilidades por cumplir de cada parte involucrada.

Este contrato debe ser inscrito ante la UREP de la DNM para su aceptación. No aplicará su inscripción en los casos siguientes:

- Que la relación jurídica entre el titular del registro sanitario y el fabricante se haga constar en el CPP emitido bajo el formato OMS.
- Que la relación sea entre sociedades filiales (queda sujeto a verificación de la UREP).
- Que el titular sea dueño del laboratorio fabricante del producto.

e) Fórmula cuali-cuantitativa

Ésta debe presentarse firmada y sellada por el profesional responsable químico farmacéutico del titular/fabricante del producto. La fórmula debe ser declarada completa por unidad de dosis. Todos los detalles que debe cumplir se encuentran enlistados en la sección 7.5. del RTCA 11.03.59:18. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario.

f) Especificaciones de producto terminado

Este documento debe contener las especificaciones organolépticas, físicas y químicas, así como también las especificaciones biológicas y microbiológicas del producto terminado. Dichas pruebas se realizarán según su forma farmacéutica tal como lo indican las farmacopeas oficiales.

Todos los detalles de las pruebas se encuentran tabulados en el RTCA 11.03.47:07. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la calidad.

g) Certificado de producto terminado

Esto aplica cuando se ha presentado la solicitud de registro sanitario bajo la procedencia Reconocimiento Extranjero. Se presentará un certificado de análisis del producto en original en el cual se encuentren todas las especificaciones de producto terminado con sus respectivos resultados de las pruebas realizadas.

h) Informe de estudios de estabilidad

Estos estudios deben ser conformes a lo establecido en el RTCA 11.01.04:10. Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano.

i) Monografía química de los principios activos

En este punto se remite la información específica del principio activo, por ejemplo: Número CAS, fórmula química, estructura química, peso molecular, descripción del aspecto de la sustancia, solubilidad, formas alotrópicas (si aplicase), actividad óptica (si aplicase), junto a su correspondiente lista de fuentes bibliográficas. Siendo más específico, se puede remitir los apartados 3.2.S.1.1. – 3.2.S.1.3. del CTD según las ICH.

j) Etiquetas del envase/empaque primario, secundario o sus proyectos

La información, logos, etc. Rotulados en los empaques no debe desaparecer ante la manipulación, tienen que ser total y fácilmente legibles, y estar declarado en idioma español-castellano.

Todos los empaques del producto terminado deben cumplir con lo indicado en el RTCA 11.01.02:04. Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.

k) Método y descripción del proceso de fabricación

En este punto se deben detallar la información de todos los fabricantes involucrados en el proceso y señalar en qué pasos intervienen cada uno. Así mismo se debe presentar la descripción del proceso de fabricación, los controles durante este proceso, la descripción de control de las etapas críticas y sus productos intermedios, análisis de resultados y conclusiones; así como también presentar la validación y/o evaluación de dichos procesos de fabricación.

Por ser más específico, se deben remitir los apartados 2.3.S.2., 3.2.S.2., 2.3.P.3.y 3.2.P.3. del CTD según las ICH.

l) Información técnico-científica adicional

Acá se debe remitir la documentación técnica-científica del producto y que sea necesaria para garantizar la seguridad, calidad y eficacia de éste, y que dicha documentación no se haya presentado respecto al resto de requisitos. Ej. Control de los Excipientes (sección 2.3.P.4 y 3.2.P.4 del CTD según las ICH), Control del Medicamento (secciones 2.3.P.5 y 3.2.P.5 del CTD según las ICH), etc.

m) Resumen de calidad del producto

En este punto se debe remitir la sección 2.3 del Módulo 2 del CTD según las ICH, o remitir el Módulo 2 completo.

n) Principio activo y producto terminado

Este punto es para anexar el Módulo 3 completo del CTD según las ICH.

o) Método de análisis validado (Físico químico y microbiológico)

Toda la metodología analítica debe estar validada según el RTCA 11.03.39:06. Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos.

p) Inserto, prospecto o instructivo

Este debe incluir información de seguridad indispensable del producto como lo es: indicaciones terapéuticas, advertencias, contraindicaciones, interacciones, dosis, etc.

Este debe cumplir con lo indicado en el RTCA 11.01.02:04. Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. Esto con el objetivo de proporcionar al paciente y al profesional de la salud la información necesaria para el uso correcto, seguro y eficaz del medicamento.

q) Monografía / Ficha técnica

Toda la información introducida en la monografía debe estar fundamentada en literatura oficial. Todos los detalles que debe cumplir la monografía se encuentran enlistados en la sección 7.56 del RTCA 11.03.59:18. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario.

r) Informes concluyentes de estudios preclínicos

Este apartado es para presentar los informes concluyentes de los estudios preclínicos. O se puede anexar el Módulo 2.4 y 2.6 o el Módulo 4 completo del CTD según las ICH.

s) Informes concluyentes de estudios clínicos: Fase I, II, III y IV

En este apartado se deben presentar los informes concluyentes de los estudios clínicos realizados en las fases I, II, III y IV. O se debe anexar el Módulo 2.5 y 2.7 o el Módulo 5 completo del CTD según las ICH.

t) Datos de prueba

En este punto se deben anexar los documentos siguientes: Declaración Jurada e Informe de Búsqueda de Patente. La declaración jurada debe ser ante notario salvadoreño mencionando las generalidades del producto y declarando que la molécula activa de dicho producto farmacéutico es nueva. El informe de búsqueda debe ser solicitado ante el CNR y emitido por los mismos indicando que no se encuentra patente vigente o inscrita en el país, o de existir, que vence en un plazo determinado. Para satisfacer mejor con esto, se debe indagar más en el Reglamento para la Protección de Datos de Prueba de Nuevos Productos Farmacéuticos, disponible en la página web de la DNM.

u) Evaluación de Informe Periódico de Seguridad (IPS, PBRER, PSUR) y Evaluación de Plan de Gestión de Riesgos

Este plan debe describir todo el perfil de seguridad del producto, los parámetros de seguridad y las vivencias durante su comercialización post-registro en otros países. Para cumplir de la mejor manera todo lo anterior, se debe seguir lo indicado en el documento oficial denominado Formato de Plan de Gestión de Riesgo, el cual se encuentra disponible en el sitio web del Centro Nacional de Farmacovigilancia.

v) Notas Aclaratorias

Las notas aclaratorias pueden ser presentadas con el objetivo de hacer aclaraciones de diferentes tipos y deben ser anexadas según su contenido a su correspondiente sub-expediente.

Notas por tomar en cuenta:

- Ya sea los Poderes, el Contrato de Fabricación, CPP, CVL y/o BPM, para su presentación ante la DNM debe estar redactado en idioma castellano y contar con su respectiva apostilla. En el caso que éste se encuentre en otro idioma, debe presentarse su respectiva traducción al castellano junto a su diligencia notarial de traducción tal como lo establece el Art. 24 la Ley del Ejercicio Notarial en El Salvador.
- Para la debida inscripción de los poderes del Apoderado Responsable y del Profesional Responsable ante la UREP, se debe presentar el poder otorgado por la compañía a favor de dichas personas para que puedan actuar ante la autoridad competente. Para mayor comprensión ver la Guía para el regulado de inscripción de poderes y contratos y sus modificaciones posteriores, de la DNM.
- Se debe proceder con la obtención de un usuario y contraseña registrado en el sitio web Portal en Línea de la DNM, ya sea esto para el Apoderado o Profesional Responsable. Lo anterior con el objeto de proceder, paso a paso, con el ingreso de la información técnico-científica del producto biológico y/o biotecnológico a registrar, así como todos los requisitos antes descritos. En el proceso de obtención del usuario y contraseña se deben ingresar los puntos de contactos correctos y vigentes del apoderado y/o profesional

responsable, ya que a través de estos serán enviadas los diferentes tipos de notificaciones emitidas por la DNM.

- Antes de iniciar el proceso de nueva solicitud de registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, se debe generar el mandamiento de pago a través del sistema Portal en Línea, siendo un monto de \$300.00 (USD) para productos nacionales y \$500.00 (USD) para productos extranjeros. Este debe ser cancelado 24 horas antes para su validación en dicho sistema. Ver aranceles en el Decreto 417 Derechos por servicios y licencias para los establecimientos de salud aplicables en la Dirección Nacional de Medicamentos.
- Si la DNM a través de la Unidad de Registro de Medicamentos, emite observaciones a la solicitud de nuevo registro sanitario de biológicos y biotecnológicos, se contará con un plazo de 10 días hábiles para subsanar las prevenciones; el plazo será contado a partir del día siguiente en el que se es notificada/entregada la documentación. Esto de acuerdo al artículo 72 de la Ley de Procedimientos Administrativos; y si, dentro de los términos señalados no se subsanase, no lo hiciese o fuese de forma indebida o incompleta, se archivarán las diligencias de solicitud finalizando el proceso y teniendo el derecho a iniciar un nuevo trámite, de ser procedente conforme a la ley.
- Si los interesados consideran que necesitan ampliación del tiempo otorgado, deberá presentar esta solicitud con su respectiva y debida justificación a través del correo electrónico indicado por la DNM, esto antes que se cumpla el plazo de vencimiento otorgado.
- El proceso de respuesta a las observaciones realizadas por la DNM será a través del Portal en Línea dentro de la misma solicitud en cuestión.
- Posterior a la revisión completa del dossier por parte de la DNM, y de no contar con observaciones, se notificará que el proceso de registro sanitario se encuentra FAVORABLE.
- Posterior a la notificación favorable, se debe realizar lo siguiente:
 - a) Se debe emitir el mandamiento de pago, el cual corresponde al Derecho Anual de Comercialización y la Licencia de Importación. Este se obtiene

ingresado a la solicitud por aplicar.

b) Se procederá con la presentación en formato físico de la documentación ingresada a través del Portal en Línea, esto para la verificación correspondiente de los documentos.

- Presentación del expediente en físico para nuevo registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos de procedencia nacional y/o extranjera:

El dossier completo se verá como una carpeta (folder) de tamaño oficio color verde oscuro, dentro del cual irán los sub-expedientes químico y laboratorio, cada uno en su respectiva carpeta de tamaño oficio de color amarillo; así como el sub-expediente médico y de farmacovigilancia en carpetas de color verde. Cada carpeta debe ser rotulada a nivel superior con la siguiente información: indicar la procedencia nacional o extranjera, nombre del producto tal como se registró, nombre del titular, nombre del fabricante, nombre del profesional responsable y nombre del apoderado responsable.

- Presentación del expediente en físico para nuevo registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos de Reconocimiento Extranjero:

El dossier completo se verá como una carpeta (folder) de tamaño oficio color azul oscuro, dentro del cual irán los sub-expedientes químico y laboratorio, cada uno en su respectiva carpeta de tamaño oficio de color amarillo; así como el sub-expediente médico y de farmacovigilancia en carpetas de color verde. Cada carpeta debe ser rotulada a nivel superior con la siguiente información: indicar la procedencia nacional o extranjera, nombre del producto tal como se registró, nombre del titular, nombre del fabricante, nombre del profesional responsable y nombre del apoderado responsable.

- Previo a su comercialización, se debe solicitar el análisis del primer lote del producto por importar. Esta solicitud se realiza ante el Laboratorio de Control de Calidad de la DNM, cancelando el arancel respectivo. Este procedimiento aplica para el producto que no haya sido sometido bajo la procedencia Reconocimiento Extranjero.

7. DOCUMENTOS A CONSULTAR

- 7.1 Ley de Medicamentos. Dirección Nacional de Medicamentos. Decreto Legislativo No. 1008, Diario Oficial No. 43, Tomo No. 394 del 2 de marzo de 2012. El Salvador.
- 7.2 Reglamento General de la Ley de Medicamentos. Dirección Nacional de Medicamentos. Decreto Legislativo No. 245, Diario Oficial No. 239, Tomo No. 397 del 20 de diciembre de 2012. El Salvador.
- 7.3 Reglamento Técnico Centroamericano. RTCA 11.03.59:18. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario. Diario Oficial No. 129, Tomo N° 432 del 7 de julio de 2021. El Salvador.
- 7.4 Reglamento Técnico Centroamericano. RTCA 11.01.02:04. Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. Diario Oficial No. 90, Tomo N° 403 del 20 de mayo de 2014. El Salvador.
- 7.5 Reglamento Técnico Centroamericano. RTCA 11.03.42:07. Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica. Diario Oficial No. 90, Tomo N° 403 del 20 de mayo de 2014. El Salvador.
- 7.6 Reglamento Técnico Centroamericano. RTCA 11.03.47:07. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad. Diario Oficial No. 6, Tomo N° 378 del 10 de enero de 2008. El Salvador.
- 7.7 Reglamento Técnico Centroamericano. RTCA 11.01.04:10. Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano. Diario Oficial No. 16, Tomo N° 390 del 24 de enero de 2011. El Salvador.
- 7.8 Guía para el regulado de inscripción de poderes y contratos y sus modificaciones posteriores. Versión No. 1. Dirección Nacional de Medicamentos. 14 de diciembre 2021. El Salvador
- 7.9 Decreto 417, Derechos por servicios y licencias para los establecimientos de salud aplicables en la Dirección Nacional de Medicamentos. El Salvador.

7.10 Documento Técnico Común, Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH). Disponible en: <https://www.ich.org/page/ctd>

8. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

8.1. Reglamento Técnico Salvadoreño. RTS 11.02.02:16. Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Farmacovigilancia. Diario Oficial No. 192, Tomo N° 413 del 17 de octubre de 2016. El Salvador.

8.2. Reglamento para la Elaboración de Reglamentos Técnicos Salvadoreños - RTS-, Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica -OSARTEC-, Diario Oficial No. 235, Tomo N° 437 del 13 de diciembre de 2022. El Salvador.

8.3. Guía para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, C02-RS-01-UR_PF.GUI02, versión No. 03, Dirección Nacional de Medicamentos, El Salvador.

8.4. Guía de requisitos para registro sanitario de productos farmacéuticos, C02-RS-01-UR_PF.GUI01, versión No. 07, Dirección Nacional de Medicamentos, El Salvador.

8.5. Comunicado UREP, Dirección Nacional de Medicamentos, 30 de abril de 2021. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/10/DNM-Aviso-contratos-V2-30-04-2021.pdf>

8.6. Reforma de la Ley del Ejercicio Notarial de la Jurisdicción Voluntaria y de otras diligencias, Corte Suprema de Justicia de El Salvador, Diario Oficial No. 25, Tomo N° 386 del 05 de febrero de 2010. El Salvador.

9. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN

Posterior a la autorización de esta propuesta: La vigilancia y verificación del cumplimiento de este RTS corresponde a la Unidad de Registro de Medicamentos de la Dirección Nacional de Medicamentos de conformidad a la legislación vigente.

El incumplimiento a las disposiciones de este RTS estará sujeto a los

procedimientos y sanciones que establece la legislación vigente.

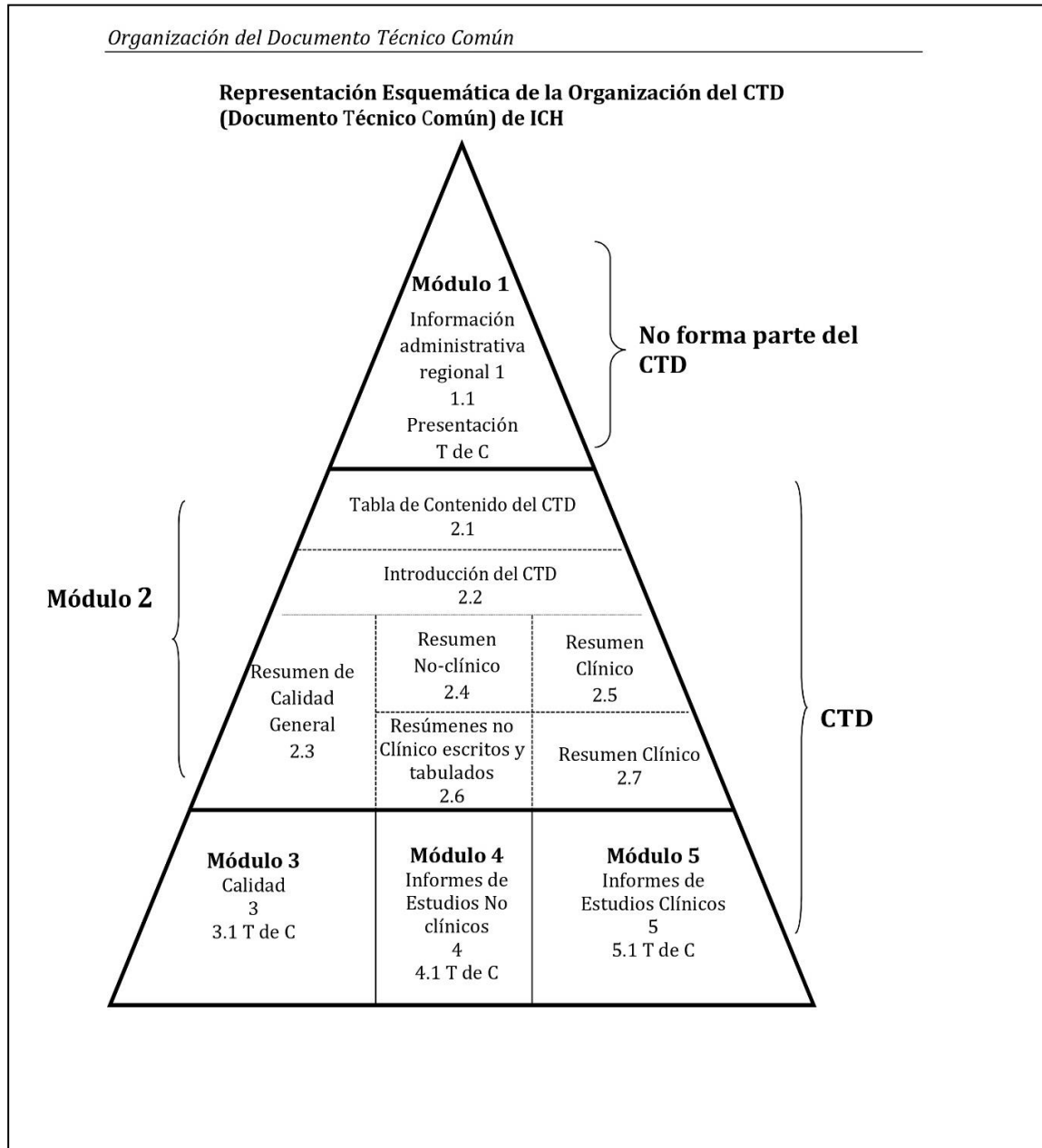
10. DEROGATORIA

No aplica.

11. VIGENCIA

Esta propuesta de reglamento técnico no entrará en vigor hasta pase a ser Reglamento Técnico Salvadoreño como tal, siendo aprobado por la autoridad competente. En ese momento el Reglamento Técnico Salvadoreño entrará en vigencia a partir de su publicación en el Diario Oficial. COMUNÍQUESE.

**ANEXO A
(INFORMATIVO)
REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LA ORGANIZACIÓN DE LA ICH
SOBRE LOS MÓDULOS DEL CTD**



Referencia utilizada:

https://database.ich.org/sites/default/files/M4_R4__Guideline.pdf

**ANEXO B
(NORMATIVO)
CONTENIDO DEL MÓDULO 2.3 – CALIDAD, DE LA ICH SEGÚN EL
FORMATO CTD**

**EL DOCUMENTO TÉCNICO COMÚN PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS PARA HUMANO USE: CALIDAD**

CALIDAD RESUMEN GENERAL DEL MÓDULO 2

MÓDULO 3: CALIDAD

DIRECTRIZ ARMONIZADA TRIPARTITA ICH

Habiendo alcanzado *el Paso 4* del Proceso del ICH en la reunión del Comité Directivo del ICH el 9 de noviembre de 2000, esta directriz se recomienda para adopción a las tres partes reguladoras del ICH

(La numeración y los encabezados de sección han sido editadas para mantener la coherencia y su uso en el e-CTD, según lo acordado en la reunión de Washington DC, celebrada los días 11 y 12 de septiembre de 2002)

TABLA DE CONTENIDOS

MÓDULO 2: RESÚMENES DE DOCUMENTOS TÉCNICOS COMUNES.....	1
2.3 : RESUMEN GENERAL DE CALIDAD (RGC)	1
INTRODUCCIÓN	1
2.3.S SUSTANCIA FARMACOLÓGICA (NOMBRE, FABRICANTE).....	1
2.3.S.1 Información general (nombre, fabricante)	1
2.3.S.2 Fabricación (nombre, fabricante).....	1
2.3.S.3 Caracterización (nombre, fabricante)	2
2.3.S.4 Control de la sustancia farmacológica (nombre, fabricante).....	2
2.3.S.5 Normas o materiales de referencia (nombre, fabricante)	2
2.3.S.6 Sistema de cierre de contenedores (nombre, fabricante)	2
2.3.S.7 Estabilidad (nombre, fabricante).....	2
2.3.P PRODUCTO FARMACOLÓGICO (NOMBRE, FORMA DE DOSIFICACIÓN).....	3
2.3.P.1 Descripción y composición del medicamento (nombre, forma de dosificación) 3	3
2.3.P.2 Desarrollo farmacéutico (nombre, forma de dosificación)	3
2.3.P.3 Fabricación (nombre, forma farmacéutica).....	3
2.3.P.4 Control de Excipientes (nombre, forma de dosificación).....	3
2.3.P.5 Control del producto farmacéutico (nombre, forma de dosificación)	3
2.3.P.6 Estándares o materiales de referencia (nombre, forma de dosificación)	3
2.3.P.7 Sistema de cierre de contenedores (nombre, forma de dosificación).....	3
2.3.P.8 Estabilidad (nombre, forma de dosificación).....	3
2.3.A APÉNDICES	4
2.3.A.1 Instalaciones y equipos (nombre, fabricante)	4
2.3.A.2 Evaluación de la seguridad de los agentes adventicios (nombre, forma de dosificación, fabricante).....	4
2.3.A.3 Excipientes	4
2.3.R INFORMACIÓN REGIONAL.....	4

Referencia utilizada:

https://database.ich.org/sites/default/files/M4Q_R1_Guideline.pdf

**ANEXO C
(NORMATIVO)
CONTENIDO DEL MÓDULO 3 – CALIDAD, DE LA ICH SEGÚN EL
FORMATO CTD**

El documento técnico común - Calidad

MÓDULO 3: CALIDAD	5
3.1. ÍNDICE DEL MÓDULO 3	5
3.2. CUERPO DE DATOS	5
3.2.S SUSTANCIA FARMACOLÓGICA (NOMBRE, FABRICANTE).....	5
3.2.S.1 Información general (nombre, fabricante)	5
3.2.S.1.1 Nomenclatura (nombre, fabricante).....	5
3.2.S.1.2 Estructura (nombre, fabricante)	6
3.2.S.1.3 Propiedades generales (nombre, fabricante)	6
3.2.S.2 Fabricación (nombre, fabricante)	6
3.2.S.2.1 Fabricante(s) (nombre, fabricante)	6
3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación y controles de proceso (nombre, fabricante)	6
3.2.S.2.3 Control de materiales (nombre, fabricante).....	8
3.2.S.2.4 Controles de pasos críticos e intermedios (nombre, fabricante).....	8
3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación de procesos (nombre, fabricante)	8
3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de fabricación (nombre, fabricante).....	9
3.2.S.3 Caracterización (nombre, fabricante).....	9
3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características (nombre, fabricante)...	9
3.2.S.3.2 Impurezas (nombre, fabricante)	10
3.2.S.4 Control de la sustancia farmacológica (nombre, fabricante)	10
3.2.S.4.1 Especificación (nombre, fabricante).....	10
3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos (nombre, fabricante).....	10
3.2.S.4.3 Validación de procedimientos analíticos (nombre, fabricante)	10
3.2.S.4.4 Análisis de lotes (nombre, fabricante)	10
3.2.S.4.5 Justificación de la especificación (nombre, fabricante)	10
3.2.S.5 Normas o materiales de referencia (nombre, fabricante)	10
3.2.S.6 Sistema de cierre de contenedores (nombre, fabricante)	10
3.2.S.7 Estabilidad (nombre, fabricante).....	11
3.2.S.7.1 Resumen de estabilidad y conclusiones (nombre, fabricante)	11
3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad (nombre, fabricante)	11
3.2.S.7.3 Datos de estabilidad (nombre, fabricante).....	11
3.2.P PRODUCTO FARMACÉUTICO (NOMBRE, FORMA DE DOSIFICACIÓN).....	11
3.2.P.1 Descripción y composición del medicamento (nombre, forma de dosificación)	11

3.2.P.2	Desarrollo farmacéutico (nombre, forma de dosificación).....	12
3.2.P.2.1	Componentes del producto farmacéutico (nombre, forma de dosificación)	12
3.2.P.2.1.1	Sustancia farmacológica (nombre, forma de dosificación).....	12
3.2.P.2.1.2	Excipientes (nombre, forma de dosificación).....	12
3.2.P.2.2	Producto farmacológico (nombre, forma de dosificación).....	12
3.2.P.2.2.1	Desarrollo de la formulación (nombre, forma de dosificación).....	12
3.2.P.2.2.2	Excedentes (nombre, forma de dosificación).....	12
3.2.P.2.2.3	Propiedades fisicoquímicas y biológicas (nombre, forma de dosificación)	12
3.2.P.2.3	Desarrollo del proceso de fabricación (nombre, forma de dosificación)	12
3.2.P.2.4	Sistema de cierre de contenedores (nombre, forma de dosificación)	13
3.2.P.2.5	Atributos microbiológicos (nombre, forma de dosificación)	13
3.2.P.2.6	Compatibilidad (nombre, forma de dosificación)	13
3.2.P.3	Fabricación (nombre, forma farmacéutica)	13
3.2.P.3.1	Fabricante(s) (nombre, forma de dosificación)	13
3.2.P.3.2	Fórmula por lotes (nombre, forma de dosificación)	13
3.2.P.3.3	Descripción del proceso de fabricación y controles de proceso (nombre, forma de dosificación)	13
3.2.P.3.4	Controles de pasos críticos e intermedios (nombre, forma de dosificación)	14
3.2.P.3.5	Validación y/o evaluación del proceso (nombre, forma farmacéutica)	14
3.2.P.4	Control de Excipientes (nombre, forma de dosificación)	14
3.2.P.4.1	Especificaciones (nombre, forma de dosificación)	14
3.2.P.4.2	Procedimientos analíticos (nombre, forma de dosificación).....	14
3.2.P.4.3	Validación de procedimientos analíticos (nombre, forma de dosificación)	14
3.2.P.4.4	Justificación de las especificaciones (nombre, forma de dosificación)..	14
3.2.P.4.5	Excipientes de origen humano o animal (nombre, forma farmacéutica)	14
3.2.P.4.6	Nuevos excipientes (nombre, forma de dosificación)	15
3.2.P.5	Control del producto farmacéutico (nombre, forma de dosificación).....	15
3.2.P.5.1	Especificación(es) (nombre, forma farmacéutica)	15
3.2.P.5.2	Procedimientos analíticos (nombre, forma de dosificación).....	15
3.2.P.5.3	Validación de procedimientos analíticos (nombre, forma de dosificación)	15
3.2.P.5.4	Análisis por lotes (nombre, forma de dosificación)	15
3.2.P.5.5	Caracterización de impurezas (nombre, forma farmacéutica)	15
3.2.P.5.6	Justificación de la(s) especificación(es) (nombre, forma farmacéutica)	15
3.2.P.6	Estándares o materiales de referencia (nombre, forma de dosificación)	15
3.2.P.7	Sistema de cierre de contenedores (nombre, forma de dosificación).....	15
3.2.P.8	Estabilidad (nombre, forma de dosificación)	16
3.2.P.8.1	Resumen de estabilidad y conclusión (nombre, forma de dosificación)	16

3.2.P.8.2	Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad (nombre, forma farmacéutica)	16
3.2.P.8.3	Datos de estabilidad (nombre, forma de dosificación)	16
3.2.A	APÉNDICES	16
3.2.A.1	Instalaciones y equipos (nombre, fabricante)	16
3.2.A.2	Evaluación de seguridad de agentes adventicios (nombre, forma de dosificación, fabricante)	16
3.2.A.3	Excipientes	17
3.2.R	INFORMACIÓN REGIONAL	17
3.3	LITERATURA REFERENCIAS	18

**ANEXO D
(NORMATIVO)
CONTENIDO DE LA 2.4 DESCRIPCIÓN GENERAL NO CLÍNICA Y 2.6
RESÚMENES NO CLÍNICOS DEL MÓDULO 2, INFORME DE ESTUDIOS NO
CLÍNICOS DEL MÓDULO 4 – SEGURIDAD, DE LA ICH SEGÚN EL
FORMATO CTD**

**EL DOCUMENTO TÉCNICO COMÚN PARA EL REGISTRO DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO:**

SEGURIDAD

**RESUMEN NO CLÍNICO Y RESÚMENES NO CLÍNICOS DE
MÓDULO 2**

ORGANIZACIÓN DEL MÓDULO 4

Directriz tripartita armonizada del ICH

Habiendo alcanzado *el Paso 4* del Proceso del ICH en la reunión del Comité Directivo del ICH el 9 de noviembre de 2000, esta directriz se recomienda para adopción a las tres partes reguladoras del ICH

(La numeración y los encabezados de sección se han editado para mantener la coherencia y su uso en el e-CTD, según lo acordado en la reunión de Washington DC, celebrada los días 11 y 12 de septiembre de 2002)

(Este documento incluye la corrección tipográfica de la página 46: para leer el punto 2.6.7.3, acordado por el Comité Director el 20 de diciembre de 2002).

TABLA DE CONTENIDOS

MÓDULO 2: RESÚMENES DE DOCUMENTOS TÉCNICOS COMUNES	1
Principios generales de la visión general y los resúmenes no clínicos.....	1
2.4 NO CLÍNICO VISIÓN GENERAL.....	1
Aspectos generales.....	1
Contenido y formato estructural	2
2.6 RESÚMENES NO CLÍNICOS ESCRITOS Y TABULADOS	3
Resúmenes escritos no clínicos	3
Introducción.....	3
Problemas generales de presentación	4
2.6.1 Introducción	5
2.6.2 Farmacología Resumen escrito	5
2.6.2.1 Breve resumen	5
2.6.2.2 Farmacodinamia primaria.....	6
2.6.2.3 Farmacodinamia secundaria	6
2.6.2.4 Farmacología de seguridad	6
2.6.2.5 Interacciones farmacodinámicas	6
2.6.2.6 Discusión y conclusiones.....	6
2.6.2.7 Tablas y figuras	6
2.6.3 Resumen tabulado de farmacología (véase el Apéndice B).....	6
2.6.4 Resumen escrito de farmacocinética	6
2.6.4.1 Breve resumen	7

Referencia utilizada:

https://database.ich.org/sites/default/files/M4S_R2_Guideline.pdf

2.6.4.2	Métodos de análisis.....	7
2.6.4.3	Absorción	7
2.6.4.4	Distribución.....	7
2.6.4.5	Metabolismo (comparación entre especies).....	7
2.6.4.6	Excreción	7
2.6.4.7	Interacciones farmacocinéticas	7
2.6.4.8	Otros estudios farmacocinéticos	8
2.6.4.9	Discusión y conclusiones	8
2.6.4.10	Tablas y figuras	8
2.6.5	Resumen tabulado de farmacocinética (ver Apéndice B).....	8
2.6.6	Resumen escrito de toxicología.....	8
2.6.6.1	Breve resumen.....	8
2.6.6.2	Toxicidad de dosis única	9
2.6.6.3	Toxicidad por dosis repetidas (incluyendo toxicidad de apoyo evaluación toxicocinética)	9
2.6.6.4	Genotoxicidad.....	9
2.6.6.5	Carcinogenicidad (incluidas las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo) ..	9
2.6.6.6	Toxicidad para la reproducción y el desarrollo (incluidos estudios de búsqueda de rango y evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)	10
2.6.6.7	Tolerancia local.....	10
2.6.6.8	Otros estudios de toxicidad (si están disponibles).....	10
2.6.6.9	Discusión y conclusiones	10
2.6.6.10	Tablas y figuras	10
2.6.7	Resumen tabulado de toxicología (véase el Apéndice B).....	10
MÓDULO 4: INFORMES DE ESTUDIOS NO CLÍNICOS		12
4.1	Tabla de contenidos del módulo 4.....	12
4.2	Informes de estudios	12
4.3	Referencias bibliográficas	13
APÉNDICE A.....		14
Ejemplos de tablas y figuras para resúmenes escritos		14
APÉNDICE B.....		22
Los resúmenes tabulados no clínicos - Plantillas.....		22
APÉNDICE C.....		71
Los resúmenes tabulados no clínicos - Ejemplos.....		71

**ANEXO E
(NORMATIVO)
CONTENIDO DE LA 2.5 DESCRIPCIÓN GENERAL CLÍNICA Y 2.7
RESÚMENES CLÍNICOS DEL MÓDULO 2, INFORME DE ESTUDIOS
CLÍNICOS DEL MÓDULO 5 –EFICACIA, DE LA ICH SEGÚN EL FORMATO
CTD**

GUÍA ARMONIZADA DE ICH

**REVISIÓN DE LA DIRECTRIZ M4E SOBRE LA MEJORA DEL
FORMATO Y ESTRUCTURA DE LA INFORMACIÓN
BENEFICIO-RIESGO EN ICH**

EFICACIA - M4E(R2)

Directriz armonizada ICH

Habiendo alcanzado *el Paso 4* del Proceso de ICH en la reunión de la Asamblea de ICH el 15 de junio de 2016, se recomienda la adopción de esta directriz a los organismos reguladores del ICH.

TABLA DE CONTENIDOS

MÓDULO 2: RESÚMENES DE DOCUMENTOS TÉCNICOS COMUNES.....	1
2.5: RESUMEN CLÍNICO	1
Preámbulo.....	1
Tabla de contenidos.....	2
Discusión detallada del contenido de las secciones de resumen clínico	2
2.5.1 Justificación del desarrollo de productos	2
2.5.2 Descripción general de Biofarmacia	3
2.5.3 Descripción general de la farmacología clínica.....	3
2.5.4 Descripción general de la eficacia	3
2.5.5 Descripción general de la seguridad	4
2.5.6 Beneficios y riesgos Conclusiones.....	5
2.5.7 Referencias bibliográficas.....	10
2.7 : RESUMEN CLÍNICO	10
Preámbulo.....	10
Tabla de contenidos.....	10
Guía detallada sobre las secciones del resumen clínico.....	11
2.7.1 Resumen de estudios biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados.....	12
2.7.1.1 Antecedentes y visión general	12
2.7.1.2 Resumen de los resultados de los estudios individuales	12
2.7.1.3 Comparación y análisis de los resultados entre estudios	12
2.7.1.4 Apéndice	14

Referencia utilizada:

https://database.ich.org/sites/default/files/M4E_R2__Guideline.pdf

2.7.2	Resumen de los estudios de farmacología clínica	14
2.7.2.1	Antecedentes y visión general	14
2.7.2.2	Resumen de los resultados de los estudios individuales	15
2.7.2.3	Comparación y análisis de los resultados entre estudios	15
2.7.2.4	Estudios Especiales	16
2.7.2.5	Apéndice	16
2.7.3	Resumen de la eficacia clínica	17
2.7.3.1	Antecedentes y visión general de la eficacia clínica	17
2.7.3.2	Resumen de los resultados de los estudios individuales	17
2.7.3.3	Comparación y análisis de los resultados entre estudios	18
2.7.3.3.1	<i>Poblaciones de estudio</i>	<i>18</i>
2.7.3.3.2	<i>Comparación de los resultados de eficacia de todos los estudios</i>	<i>19</i>
2.7.3.3.3	<i>Comparación de resultados en subpoblaciones</i>	<i>19</i>
2.7.3.4	Análisis de la información clínica relevante para las recomendaciones de dosificación	20
2.7.3.5	Persistencia de los efectos de eficacia y/o tolerancia	20
2.7.3.6	Apéndice	21
2.7.4	Resumen de seguridad clínica	21
2.7.4.1	Exposición a la droga	22
2.7.4.1.1	<i>Plan general de evaluación de la seguridad y narrativas de los estudios de seguridad</i>	<i>22</i>
2.7.4.1.2	<i>Alcance general de la exposición</i>	<i>22</i>
2.7.4.1.3	<i>Características demográficas y de otro tipo de la población de estudio</i>	<i>23</i>
2.7.4.2	Eventos adversos	23
2.7.4.2.1	<i>Análisis de eventos adversos</i>	<i>23</i>
2.7.4.2.2	<i>Narrativas</i>	<i>27</i>
2.7.4.3	Evaluaciones de laboratorio clínico	28
2.7.4.4	Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad	28
2.7.4.5	Seguridad en Grupos y Situaciones Especiales	28
2.7.4.5.1	<i>Factores intrínsecos</i>	<i>28</i>
2.7.4.5.2	<i>Factores extrínsecos</i>	<i>29</i>
2.7.4.5.3	<i>Interacciones medicamentosas</i>	<i>29</i>
2.7.4.5.4	<i>Uso en el embarazo y la lactancia</i>	<i>29</i>
2.7.4.5.5	<i>Sobredosis</i>	<i>29</i>
2.7.4.5.6	<i>Abuso de drogas</i>	<i>29</i>
2.7.4.5.7	<i>Retirada y rebote</i>	<i>29</i>
2.7.4.5.8	<i>Efectos sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria o deterioro de la capacidad mental</i>	<i>30</i>

2.7.4.6	Datos posteriores a la comercialización.....	30
2.7.4.7	Apéndice	30
2.7.5	Referencias bibliográficas.....	30
2.7.6	Sinopsis de estudios individuales.....	31
MÓDULO 5: INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS		47
Preámbulo		47
Organización detallada de los informes de estudios clínicos e información relacionada en el		
Módulo 5.....		47
5.1	Tabla de contenidos del módulo 5.....	47
5.2	Lista tabular de todos los estudios clínicos.....	48
5.3	Informes de estudios clínicos	48
5.3.1	Informes de estudios biofarmacéuticos	48
5.3.1.1	Informes de estudios de biodisponibilidad (BD)	48
5.3.1.2	Informes comparativos de estudios de BD y bioequivalencia (BE)	48
5.3.1.3	Informes de estudios de correlación In Vitro- In Vivo	49
5.3.1.4	Informes de métodos bioanalíticos y analíticos para estudios en humanos	49
5.3.2	Informes de estudios pertinentes a la farmacocinética utilizando biomateriales humanos	49
5.3.2.1	Informes de estudios de unión a proteínas plasmáticas	49
5.3.2.2	Informes de metabolismo hepático y estudios de interacción farmacológica.....	49
5.3.2.3	Informes de estudios que utilizan otros biomateriales humanos	49
5.3.3	Informes de estudios farmacocinéticos en humanos (FC)	49
5.3.3.1	Informes de estudios de tolerabilidad inicial y farmacocinética de sujetos sanos.....	50
5.3.3.2	Informes de estudios de farmacocinética y tolerabilidad inicial del paciente.....	50
5.3.3.3	Informes de estudios de FC sobre factores intrínsecos	50
5.3.3.4	Informes del estudio FC del factor extrínseco	50
5.3.3.5	Informes de estudios farmacocinéticos poblacionales	50
5.3.4	Informes de estudios farmacodinámicos en humanos (FD).....	51
5.3.4.1	Informes de estudios de FD y FC/FD en sujetos sanos	51
5.3.4.2	Informes de estudios de FD y FC/FD de pacientes.....	51
5.3.5	Informes de estudios de eficacia y seguridad	51
5.3.5.1	Informes de estudios de estudios clínicos controlados pertinentes a la indicación reclamada.....	52
5.3.5.2	Informes de estudios clínicos no controlados	52
5.3.5.3	Informes de análisis de datos de más de un estudio.....	52
5.3.5.4	Otros informes de estudios.....	53

5.3.6	Informes de experiencia posteriores a la comercialización	53
5.3.7	Formularios de informes de casos y listas de pacientes individuales	53
5.4	Literatura Referencias	53

**ANEXO F
(INFORMATIVO)
COMUNICADO DE LA UREP DE LA DNM SOBRE INSCRIPCIÓN DE
CONTRATO DE FABRICACIÓN**



DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS

AVISO

La Dirección Nacional de Medicamentos informa que **no se requerirá inscripción de contrato de fabricación en los siguientes casos:**

- a) Cuando la relación jurídica entre el titular del registro sanitario y el fabricante conste en el Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) tipo OMS. Aplica también para las sociedades filiales.

En el caso de sociedades filiales que no conste la relación jurídica bastará con que se presente en la Unidad de Registro de Establecimientos y Poderes (UREP) una carta o constancia extendida por el titular en la que se establezca las relaciones o un acuerdo de calidad, en la que se determine el cumplimiento de las condiciones mínimas de seguridad, según correspondiere, o cualquier documentación equivalente.

- b) Cuando el titular del registro sanitario sea dueño del laboratorio donde se fabricará el producto.

Esta medida se hace extensiva para la inscripción de productos cosméticos, higiénicos, insumos y dispositivos médicos, sin perjuicios que, atendiendo a las particularidades de los productos o información técnica de los mismos, pueda determinarse la necesidad de presentar el contrato de fabricación o documentación equivalente según el caso.

Asimismo, la medida abarca la inscripción de adendas a los contratos de fabricación, manufactura o acondicionamiento ya inscritos.

Esta disposición entró en vigencia a partir del 1 de mayo de 2021.

30 de abril del 2021

Referencia utilizada: <https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/10/DNM-Aviso-contratos-V2-30-04-2021.pdf>

(Fin de Propuesta)

Después de hacer un análisis de la matriz comparativa y de la propuesta de reglamento técnico salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, se observó que existen pocos puntos a los cuales se le deben hacer un énfasis para contar una reglamentación más completa, como lo son:

- Descripción del análisis de control de calidad: Con este requisito se podría verificar el proceso del análisis de los medicamentos biológicos y biotecnológicos, y así verificar las pruebas y ensayos analíticos exactos que les realizan a estos productos, para que de esta manera se aclarasen las dudas que puedan tener los laboratorios fabricantes interesados luego de obtener el registro sanitario de este tipo de medicamentos.

- Guía de Laboratorio para el usuario: La DNM no cuenta con una herramienta de esta índole, por lo que el usuario atraviesa la dificultad de no contar con un instrumento orientativo con el cual se establezcan las pautas básicas y complejas para realizar el proceso de análisis de primer lote de importación. Esto no es inconveniente solo para los laboratorios nacionales, sino también para los extranjeros o para cualquier persona que necesite hacer una consulta de esta índole. Por ejemplo, un documento de consulta pública que detalle: la documentación necesaria a presentar en la solicitud, la documentación necesaria a presentar ante los inspectores durante el proceso de muestreo, los aranceles por derecho y tipo de análisis, la cantidad de muestras por recolectar, si se cuenta o no con los equipos necesarios para poder realizar el análisis después de realizar un muestro de estos productos.

Se presentó una carta dirigida al Licenciado Noe Geovanni García Iraheta, director nacional de la Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador (DNM), con el fin de buscar una oportunidad para mostrar los resultados de esta

investigación y así manifestar el aporte de los trabajos de tesis que se están realizando en el área de regulación y registro sanitario por parte de los futuros profesionales de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador. De igual manera, se presentó la propuesta de RTS para que sea revisada y analizada por las unidades correspondientes, con la visión que sea agregada al Plan Anual de Reglamentación Técnica, y sea propuesta a OSARTEC (Ver anexo N° 6).

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

6.0 CONCLUSIONES

1. El presente trabajo evidencia la necesidad de que todos los medicamentos de origen biológico y biotecnológico sean regulados a través de reglamentos específicos; por lo cual, el haber recopilado y comparado los requisitos establecidos con las normativas de agencias reguladoras de alta vigilancia sanitaria en contraposición con lo establecido en las guías de la DNM, ha sido de utilidad como base teórica-técnica para la elaboración de la propuesta de reglamento técnico salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos.
2. El comercio se extiende a diario por todo el mundo, lo cual permite el ejercicio de la libre competencia en el mercado, ante ello se vuelve imprescindible el tener que cumplir con los requisitos y lineamientos establecidos por las diversas agencias sanitarias para el otorgamiento del registro sanitario de medicamentos, esto incluye a los medicamentos de origen biológico y biotecnológico.
3. Un Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológico tiene la finalidad de ser un instrumento legal y armonizado, cuyo objeto es el proteger la salud de la población y evitar desviaciones desleales durante la comercialización. Por tanto, nuestra propuesta elaborada a partir de la matriz comparativa entre los requisitos de las agencias sanitarias de alta vigilancia y de El Salvador, se convierte en una herramienta enriquecedora para el fiel cumplimiento de los requisitos que la DNM solicita para otorgar el registro sanitario.
4. Según los resultados expuestos en esta investigación se concluye que, al elaborar un Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de

medicamentos biológicos y biotecnológicos, se dará apertura a una nueva etapa como país para obtener un mejor control regulatorio sobre estos medicamentos en específico, garantizando así a disminuir el riesgo colateral que existiese sobre la seguridad, calidad y eficacia de éstos, es por ello que resultó fundamental el promover la creación de dicho reglamento. Por tal razón, nuestra propuesta de reglamento técnico salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, elaborada en el presente trabajo de investigación, fue presentada a la autoridad sanitaria de nuestro país.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

7.0 RECOMENDACIONES

1. A la DNM para promover la creación de un RTS o RTCA para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, tomando como herramienta la propuesta elaborada en esta investigación.
2. A la DNM para establecer una guía para el procedimiento de solicitudes de análisis de primer lote de importación de medicamentos biológicos y biotecnológicos; esto con el objetivo que las compañías farmacéuticas, sus apoderados, profesionales responsables y otras personas interesadas puedan contar con los criterios de evaluación, análisis y los procedimientos a realizar en dicha solicitud, o si aplicase, la exoneración de dicho análisis por el procedimiento de registro Reconocimiento Extranjero.
3. A la DNM, para llevar a cabo actualizaciones y revisiones de las versiones de las guías que proporcionan al público para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos; todo mientras se promueve la elaboración de un reglamento técnico salvadoreño para el registro sanitario de este tipo de medicamentos en El Salvador, a través de la socialización y revisión con los diferentes actores.
4. A OSARTEC para que, junto con la DNM, realicen reuniones conjuntas de diálogos con el objeto de evaluar la elaboración de un reglamento para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos en El Salvador ya que estos productos cada día tienen un auge mayor en su uso terapéutico en la población.
5. A los profesionales responsables químico-farmacéuticos y a las personas en general que estén interesadas en realizar trámites de registro sanitario de

medicamentos biológicos y biotecnológicos, a que revisen la normativa vigente, a fin de que sea consultada para ampliar los conocimientos y presentar correctamente los requisitos establecidos al momento de someter la solicitud de registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos para tener las menores prevenciones posibles de parte del autoridad.

6. A la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, para que continúen proporcionando y promoviendo a sus estudiantes los conocimientos teóricos-prácticos acerca de los medicamentos biológicos/biotecnológicos y la obtención del respectivo registro sanitario de éstos, para que de esta manera puedan surgir nuevas investigaciones que aporten tanto a la comunidad estudiantil como a los profesionales del país en general, ya que esta rama se mantiene con constante crecimiento, tanto en el área laboral como el área de la investigación.
7. A los profesionales de la salud que recetan y/o que cuentan con la experiencia en el uso de este tipo de medicamentos, para que promuevan la capacitación continua entre sus colegas, para garantizar a los pacientes que usan estos medicamentos, la mejor información del uso y administración correcta de los medicamentos biológicos y biotecnológicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Repositorio Institucional, Sistema Bibliotecario de la Universidad de El Salvador, 2022. Disponible en: <https://ri.ues.edu.sv/>
2. Agencia de Regulación Sanitaria [En internet]. Honduras: ARSA, 2018 [Consultado el 01 de octubre de 2022]. Comunicado Disposiciones para obtener registros sanitarios de suplementos nutricionales, productos galénicos, homeopáticos, radiofármacos, biológicos y biotecnológicos C-003-ARSA-2018; 4. Disponible en: <https://arsateca.arsa.hn/index.php/2018/03/22/comunicado-c-003-arsa-2018-22-03-2018-disposiciones-para-obtener-registros-sanitarios-de-suplementos-nutricionales-productos-galenicos-homeopaticos-radiofarmacos-biologicos-y-biotecnologicos/>
3. Agencia de Regulación Sanitaria [En internet]. Honduras: Diario Oficial la Gaceta; 2005 [Consultado el 01 de octubre de 2022]. Reglamento para el control sanitario de productos, servicios y establecimientos de interés sanitario de Honduras; 35. Disponible en: <https://arsa.gob.hn/public/archivos/Reglamentocontrolsanitario62005.pdf>
4. Fallas M., Mora J., Ramírez M.; Registro Sanitario de Medicamentos Biológicos y Biotecnológicos en América Latina. *Ars Pharmaceutica* [En internet]. 2021. [Consultado el 10 de febrero de 2022]; 62: 1-13. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/15862>
5. Agencia de Regulación Sanitaria [En internet]. Honduras: Diario Oficial la Gaceta; 2005 [Consultado el 01 de octubre de 2022]. Reglamento para el

control sanitario de productos, servicios y establecimientos de interés sanitario de Honduras; 35. Disponible en:

<https://arsa.gob.hn/public/archivos/Reglamentocontrolsanitario62005.pdf>

6. Guardado A.; Interpretación de 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. [Tesis de Licenciatura en Química y Farmacia]. San Salvador, El Salvador: Universidad de El Salvador; 2016.
7. Araujo K., Cardoza V. Diseño de una propuesta de lineamientos para una reglamentación de registro de medicamentos Biosimilares en El Salvador. [Tesis de Licenciatura en Química y Farmacia]. San Salvador, El Salvador: Universidad de El Salvador; 2018.
8. Dirección Nacional de Medicamentos [En internet]. El Salvador: Marco Institucional. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/?p=1861>
9. Walsh G. Biopharmaceuticals Biochemistry and Biotechnology. 2 a ed. Ireland: John Wiley & sons; 2003. Capítulo 1, Pharmaceuticals, biologics and biopharmaceuticals; 1-9.
10. Palladino M, Thieman W. Introducción a la biotecnología. 2 a ed. España: Pearson Educación S.A.; 2010. Capítulo 1, El siglo de la biotecnología y su capital humano; 1, 3-4, 13; Capítulo 12, Regulación en Biotecnología; 306, 311-313, 321.
11. Asociación Española de Biosimilares [Internet]. Madrid: BioSim; 2017 [Consultado el 04 de marzo de 2022]. Disponible en:

<https://www.biosim.es/guia/guia-de-medicamentos-biosimilares-para-medicos/>

12. Organización Panamericana de la Salud. Estados Unidos. OPS; [Consultado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4446:2010-grupo-trabajo-productos-biotecnologicos-gt-bio&Itemid=41776&showall=1&lang=es#gsc.tab=0
13. Arias, T. Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso. Primera Edición. Estados Unidos. Organización Panamericana de la Salud. 1999; 182
14. Agencia Europea de Medicamentos, Comisión Europea. Los biosimilares en la UE [Internet]. Amsterdam: EMA; 2019 [Consultado el 10 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_es.pdf
15. Murillo R. Bioterapeúticos y biosimilares Generalidades. Fedefarma [Internet]. 2019 [Consultado el 10 de marzo de 2022]; Módulo 1. Disponible en: <https://fedefarma.org/web/lms/inicio>
16. Bichara D., De Luca, D. Medicamentos Biotecnológicos. ResearchGate [Internet]. 2018 [Consultado el 10 de marzo de 2022]; 1: 2-15. Disponible en: DOI:10.13140/RG.2.2.28491.44329
17. Sistema Costarricense de información jurídica. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos. RTCR 440:2010 [Internet]. Costa Rica:

Diario Oficial La Gaceta; 13 de noviembre de 2017 [Consultado el 29 de abril de 2022]. Disponible en:

https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=85899&nValor3=111259¶m2=1&strTipM=TC&lResultado=1&strSim=simp

18. Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano [Internet]. Maryland: c; 2014 [Consultado el 29 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/ADN-recombinante>

19. Cabrera J. Anticuerpos monoclonales (ACMO). Ed. Octubre 2011. Málaga: FESITESS ANDALUCÍA; 2011.

20. Murillo, R. Bioterapeúticos y biosimilares Generalidades. Fedefarma [Internet]. 2019 [Consultado el 10 de marzo de 2022]; Módulo 2. Disponible en: <https://fedefarma.org/web/lms/inicio>

21. Romaguera Bosch. Estudio sobre la utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta la actualidad. [Licenciatura en Farmacia]. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2012.

22. Kim JH, Scialli A. The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. ToxSci. 2011; 122: 1-6.

23. The Universidad of Chicago Medicine. Ciencias biológicas [Internet]. Chicago: UChicago Medicine; 2020 [Consultado el 02 de abril del 2022].; Aprox. 5 páginas. Disponible en:

https://www.uchicagomedicine.org/forefront/biological-sciences-articles/courageous-physician-scientist-saved-the-us-from-a-birth-defects-catastrophe?s_src=9J68Z&mkt_tok=eyJpIjoiTXpGaFlqVTNPR1V4T0dVNSIsInQiOiJPWnhLY2VnTIBrZkhZYjcxNFikMnU1eWlycWx4dm51RzhJS3JoK3NHVDZwK3RkSG5TZ0ZrdUI1Uk1ucng3a1N6VkZlWW5Yc3VFaUZOVmhwcndqWU40Uk5oUVVyMWNTSnU1ZXRZa1huNjhIT1E3VVU4QnVEZFc3dGVTWUdmWUVqbSJ99

24. Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos [Internet]. Europa: EMEA; [Consultado el 03 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.pharmaiq.com/glossary/european-medicines-evaluation-agency-emea>
25. Centro Nacional de Farmacovigilancia. Alertas informativas de medicamentos [En internet]. El Salvador: MINSAL; 2012 [Consultado el 14 de octubre de 2022]. Disponible en: https://cnfv.salud.gob.sv/archivos/Farmacovigilancia_Alertas/AIM/AIM_2012/AIM-02-2012_Midazolam_inyectable.pdf
26. Agencia Europea de Medicamentos [Internet]. Europa: EMA; [Consultado el 03 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/history-ema>
27. Therapeutics Goods Administration (TGA), Sección “About the TGA” [Internet]. Australia: TGA. [Consultado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.tga.gov.au/tga-basics>
28. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. OPS; 2015 [Consultado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.paho.org/es/documentos/estatutos-red-panamericana-para-armonizacion-reglamentacion-farmaceutica-red-parf>

29. Organización Panamericana de la Salud “sección Red PARF” [Internet]. OPS. [Consultado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.paho.org/es/red-parf-red-panamericana-para-armonizacion-reglamentacion-farmaceutica>

30. Organización Panamericana de la Salud “sección Documentos de la Red PARF” [Internet]. OPS. [Consultado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.paho.org/es/red-parf?topic=All&d%5Bmin%5D=&d%5Bmax%5D=&page=3>

31. Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF). Documento Técnico No 14. Oficina Regional de las Américas [Internet]. 2014. Disponible en:

<https://www.paho.org/es/documentos/plan-desarrollo-estrategico-red-parf-2014-2020-serie-red-parf-documento-tecnico-no-14>

32. Portal de Transparencia. Guía de Organización de Archivos [Internet]. El Salvador: DNM; 2019 [Consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.transparencia.gob.sv/institutions/dnm/documents/guia-de-organizacion-de-archivos>

33. Portal de Transparencia. Sección Autónomas [Internet]. El Salvador: DNM; 2022. [Consultado el 31 de mayo de 2022]. Disponible en:

<https://www.transparencia.gob.sv/institutions/dnm/documents/guia-de-organizacion-de-archivos>

34. Dirección Nacional de Medicamentos. Ley de Medicamentos [En internet]. El Salvador: Diario Oficial; 2012 [Consultado el 01 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/index.php/es/normativa-m/leyesdnm-m/ley>

35. Dirección Nacional de Medicamentos. Reglamento General de la Ley de Medicamentos [En internet]. San Salvador: Diario oficial; 20 de diciembre de 2012 [Consultado 6 de mayo 2023]. Normativas; 27 páginas. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/wpcontent/uploads/2022/09/REGLAMEN-TO-GENERAL-DE-LA-LEY-DE-MEDICAMENTOS.pdf>

36. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica. Marco institucional [Internet]. El Salvador: OSARTEC; 2021 [Consultado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://osartec.gob.sv/?p=4716>

37. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica. Guía de Buenas Prácticas de Reglamentación Técnica. 2a Edición [Internet]. El Salvador: OSARTEC; 2013 [Consultado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://osartec.gob.sv/wp-content/uploads/2021/03/Guia-de-buenas-Practicas.pdf>

38. International Council for Harmonisation, [Internet]. ICH; [20 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.ich.org/>

39. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica. Plan Anual de Reglamentación Técnica [Internet]. El Salvador: OSARTEC; 2022 [Consultado el 20 de mayo de 2022]. Disponible en: <http://osartec.gob.sv/?servicios=plan-anual-de-reglamentacion-tecnica>

40. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica. Reglamento para la Elaboración de Reglamentos Técnicos Salvadoreños [En internet]. San Salvador: Diario oficial; 22 de diciembre de 2022 [Consultado el 4 de mayo de 2023]. Servicios; 40 páginas. Disponible en:
<https://osartec.gob.sv/servicios/reglamento-para-la-elaboracion-de-reglamentos-tecnicos-salvadorenos/>
41. Dirección Nacional de Medicamentos. RTS 11.02.02:16. Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Farmacovigilancia [En internet]. San Salvador: Diario oficial; 17 de octubre de 2016 [Consultado el 2 de mayo de 2023]. Reglamentos técnicos salvadoreños; 12 páginas. Disponible en: [https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/09/RTS PRODUCTOS FARMACEUTICOS. MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO. FARMACOVIGILANCIA.pdf](https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/09/RTS_PRODUCTOS_FARMACEUTICOS_MEDICAMENTOS_PARA_USO_HUMANO_FARMACOVIGILANCIA.pdf)
42. Dirección Nacional de Medicamentos. Guía para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos [En internet]. San Salvador: DNM; 5 de octubre de 2022 [Consultado el 4 de mayo de 2023]. Guías de unidad de registro de medicamentos; 12 páginas. Disponible en:
<https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmpro=guia-para-el-registro-sanitario-de-medicamentos-biologicos-y-biotecnologicos>
43. Dirección Nacional de Medicamentos. Guía de requisitos para registro sanitario de productos farmacéuticos [En internet]. San Salvador: DNM; 5 de octubre de 2022 [Consultado el 05 de mayo de 2023]. Guías de unidad de registro de medicamentos; 12 páginas. Disponible en:
<https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmpro=guia-de-requisitos-para-registro-sanitario-de-productos-farmaceuticos>

44. Dirección Nacional de Medicamentos. Comunicado de la Unidad de Registro de Establecimientos y Poderes [En internet]. San Salvador: DNM; 30 de abril de 2021 [Consultado el 5 de mayo de 2023]. Avisos; 1 página. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/10/DNM-Aviso-contratos-V2-30-04-2021.pdf>
45. Imprenta nacional. Reforma de la Ley del Ejercicio Notarial de la Jurisdicción Voluntaria y de otras diligencias [En internet]. San Salvador: Diario oficial; 5 de febrero de 2010 [Consultado el 6 de mayo de 2023]. Archivo digital del Diario Oficial; 220 páginas. Disponible en: <https://imprentanacional.gob.sv/servicios/archivo-digital-del-diario-oficial/>
46. Dirección Nacional de Medicamentos. Decreto Legislativo No. 1008 [En internet]. San Salvador: Diario oficial; 4 de marzo de 2013 [Consultado el 6 de mayo de 2023]. Normativas; 3 páginas. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/wpcontent/uploads/2022/09/REGLAMEN-TO-ESPECIAL-PARA-RECONOCIMIENTO-DE-REGISTROS-SANITARIOS-EXTRANJEROS.pdf>
47. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica. RTCA 11.03.59:18. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano [En internet]. San Salvador: Diario oficial; 11 de agosto de 2021 [Consultado el 8 de mayo de 2023]. Reglamentos; 43 páginas. Disponible en: <https://osartec.gob.sv/inventario-de-reglamentos-tecnicos-centroamericanos/>
48. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica. Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano [En internet]. San Salvador: Diario oficial; 20 de mayo de 2014 [Consultado el

9 de mayo de 2023]. Reglamentos; 16 páginas. Disponible en: <https://osartec.gob.sv/inventario-de-reglamentos-tecnicos-centroamericanos/>

49. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica. RTCA 11.03.42:07. Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica [En internet]. San Salvador: Diario oficial; 20 de mayo de 2014 [Consultado el 9 de mayo de 2023]. Reglamentos; 171 páginas. Disponible en: <https://osartec.gob.sv/inventario-de-reglamentos-tecnicos-centroamericanos/>

50. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica. RTCA 11.03.47:07. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad [En internet]. San Salvador: Diario oficial; 10 de enero de 2008 [Consultado el 9 de mayo de 2023]. Reglamentos; 14 páginas. Disponible en: <https://osartec.gob.sv/inventario-de-reglamentos-tecnicos-centroamericanos/>

51. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica. RTCA 11.01.04:10. Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano [En internet]. San Salvador: Diario oficial; 24 de enero de 2011 [Consultado el 8 de mayo de 2023]. Reglamentos; 20 páginas. Disponible en: <https://osartec.gob.sv/inventario-de-reglamentos-tecnicos-centroamericanos/>


52. Dirección Nacional de Medicamentos. Guía para el regulado de inscripción de poderes y contratos y sus modificaciones posteriores [En internet]. San Salvador: DNM; 14 de diciembre de 2021 [Consultado el 9 de mayo de 2023]. Guías unidad de registro de establecimientos y poderes; 10 páginas. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmcategory=guias-urep-po>

53. Dirección Nacional de Medicamentos. Decreto 417 [En internet]. San Salvador: DNM; 25 de julio de 2013 [Consultado el 9 de mayo de 2023]. Normativas; 16 páginas. Disponible en:
<https://www.medicamentos.gob.sv/wpcontent/uploads/2022/09/DECRETO-LEGISLATIVO-417-DERECOS-POR-SERVICIOS-Y-LICENCIAS-PARA-LOS-ESTABLECIMIENTOS-DE-SALUD.pdf>
54. Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano. Documento Técnico Común [En internet]. ICH; 14 de junio de 2021 [Consultado el 9 de mayo de 2023]. Registro; 3 páginas. Disponible en: <https://www.ich.org/page/ctd>

ANEXOS

ANEXO N° 1

Solicitud de acceso a la información pública: Cantidad de productos biológicos y biotecnológicos registrados ante la DNM



DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS

FORMATO DE SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACION PÚBLICA

C04-GI-01-UAIP.HER01 *Copia*

II. DATOS DEL SOLICITANTE O SU REPRESENTANTE:

Fecha: 27 de junio de 2022

Solicitante: Josué Antonio Maravilla Rodríguez
Nombre(s) Apellidos

En caso de Persona Jurídica: No Aplica
Denominación o Razón Social

Representante Legal (en su caso): No Aplica

Nacionalidad: salvadoreño Edad: 28 años Sexo: Masculino

No. Teléfono: 2522-9179 No. Celular: 7047-8460 No. Fax: No Aplica

Dirección: Urbanización Padilla Cuellar, Av. Flor de Fuego

Municipio: San Salvador Departamento: San Salvador

Ocupación: Estudiante y Laborador e-mail: wonder80@hotmail.com

Documento de identidad: Documento Único de Identidad No. De Documento: 04867614-6

Elija con una "X" la opción deseada:

- Por correo electrónico Sin costo
- Por Fax Sin costo
- Por correo nacional
- Personalmente o a través de Representante o comisionado (*) En oficina de la UAIP DNM – Sin costo

*Nombre de comisionado: _____

III. INFORMACIÓN SOLICITADA:

Con el fin de brindar un mejor servicio, se sugiere proporcionar todos los datos que considere facilitar la búsqueda de dicha información. Si el espacio no es suficiente, puede anexar hojas

Solicito cordialmente conocer la cantidad de medicamentos de origen biológico y biotecnológico que se les ha otorgado un registro sanitario por parte de la Dirección Nacional de Medicamentos y anteriormente el Consejo Superior de Salud Pública, sin importar que en la actualidad dichos productos se encuentren en estado vigente, eliminado, suspendido o cancelado.

IV. FORMA DE ENTREGA DE INFORMACIÓN

Elija con una "X" la opción deseada:


Consulta Directa Copias Simples

Copias Certificadas Archivo Digital

Nota: Los costos asumidos por el solicitante son: a) de reproducción; b) envío por correo certificado, mensajería; c) las tasas respectivas (Decreto Legislativo No. 417) en caso se requiera copias certificadas. La entrega estará sujeta a los plazos de entrega de la empresa de correos. El archivo digital puede ser por e-mail, o almacenado en CD, DVD, USB, entre otros

V. UAIP

Oficial de Información: Licda. Daysi Concepción Orellana de Larín
 Urb. Jardines del Volcán y Av. Jayaque, Ed. DNM, 4ta. Planta. Ciudad Merliot, Santa Tecla, La Libertad, República de El Salvador, C. A.
 Tels. 2522-5000 / 2522-5004
 e-mail: uaip@medicamentos.gob.sv

F.  Solicitante

SAIP.2022-033 Número de Referencia

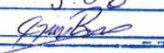
Esta solicitud debe ser completada y firmada por el solicitante. Deberá anexar Documento de Identidad.

Blv. Merliot y Av. Jayaque, Edif. DNM, Urb. Jardines del Volcán, Santa Tecla, La Libertad
<https://www.medicamentos.gob.sv>

**CORRESPONDENCIA RECIBIDA
UAIP - DNM**

FECHA: 27-06-2022

HORA: 13:08

FIRMA: 

ANEXO N° 2
Resolución de admisión de solicitud de acceso a la información pública: Cantidad de productos biológicos y biotecnológicos registrados ante la DNM



DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS

REFERENCIA: SAIP_2022_033

RESOLUCIÓN DE ADMISIBILIDAD

En la ciudad de Santa Tecla, Departamento de La Libertad, a las ocho horas con quince minutos del día uno de julio de dos mil veintidos.

Esta Unidad luego de haber recibido la solicitud de acceso a la información pública, a la cual se le asignó la referencia SAIP_2022_033, recibida a las ocho horas con quince minutos del día veinticuatro de junio del corriente año; por parte del señor Josue Antonio Maravilla Rodríguez con Documentos Único de Identidad número cero cuatro ocho seis siete seis uno cuatro - seis, donde requiere se le brinde:

"Conocer la cantidad de medicamentos de origen biológico y biotecnológico que se les ha otorgado un registro sanitario por parte de la Dirección Nacional de Medicamentos y anteriormente el Consejo Superior de Salud Pública, sin importar que en la actualidad dichos productos se encuentren en estado vigente, eliminado, suspendido o cancelado."

Y luego del examen de admisibilidad de la solicitud de acceso a la Información interpuesta, notando la suscrita que esta cumple con los requisitos establecidos en el artículo 66 de la Ley de Acceso a la Información Pública, y artículos 53 y 54 de su Reglamento **RESUELVE:**

- 1- Admitir la solicitud de Acceso a la Información Pública marcada con la referencia SAIP_2022_033.
- 2- Notificar al solicitante el presente auto.


Licda. Daysi Concepción Orellana de Larín
Oficial de Información



ANEXO N° 3
Resolución final emitida por la DNM a la solicitud de acceso a la
información pública:
Cantidad de productos biológicos y biotecnológicos registrados ante la
DNM



C04-GI-01-UAIP.HER06

DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS



REFERENCIA: SAIP_2022_033

RESOLUCIÓN FINAL DE SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA

Unidad de Acceso a la Información Pública: En la ciudad de Santa Tecla, Departamento de La Libertad, a las catorce horas del día catorce de julio de dos mil veintidós.

Vista la solicitud de acceso a la información pública suscrita por el señor Josue Antonio Maravilla Rodríguez, de generales conocidas en el presente trámite; admitida mediante resolución pronunciada por esta unidad a las ocho horas con quince minutos del día uno de julio del presente año, correspondiente al expediente referencia SAIP_2022_033.

I. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN REQUERIDA:

El ciudadano antes relacionado requirió, la siguiente información:

“Conocer la cantidad de medicamentos de origen biológico y biotecnológico que se les ha otorgado un registro sanitario por parte de la Dirección Nacional de Medicamentos y anteriormente el Consejo Superior de Salud Pública, sin importar que en la actualidad dichos productos se encuentren en estado vigente, eliminado, suspendido o cancelado.”

La suscrita Oficial de Información realiza las siguientes **CONSIDERACIONES:**

II. FUNDAMENTACIÓN:

- a) De acuerdo al artículo 6 de la Constitución de la República de El Salvador, el cual establece que “Toda persona puede expresar y difundir libremente sus pensamientos (...); este derecho comprende la libertad de buscar, recibir y difundir informaciones e ideas, ya sea oralmente, por escrito, o a través de las nuevas tecnologías de la información, el cual no puede estar sujeto a censura previa sino a responsabilidades ulteriores expresamente fijadas por la ley.
- b) Dado que, el artículo 18 de la Constitución de la República de El Salvador expone que: “Toda persona tiene derecho a hacer sus peticiones por escrito, de manera decorosa, a las autoridades legalmente establecidas; a que se le resuelvan, y a que se le haga saber lo resuelto”; la Ley de Acceso a la Información Pública –LAIP-, indica en el artículo 2 que: “Toda persona tiene derecho a solicitar y a recibir información generada, administrada o en poder de las instituciones públicas y demás entes obligados de manera oportuna y verás, sin sustentar interés o motivación alguna”.
- c) De conformidad a lo establecido en el artículo 30 de la Ley de Medicamentos en relación al artículo 17 de su reglamento, la Dirección llevará un registro de medicamentos autorizados.
- d) En virtud de lo expuesto en el literal anterior y con fundamento en las atribuciones concedidas en el artículo 50 literales d), i), y j) de la LAIP, le corresponde al Oficial de Información realizar los trámites

necesarios para la localización de la información solicitada, resolver por escrito y notificar la resolución en el plazo al peticionario sobre las solicitudes de información que se sometan a su conocimiento.

- e) Que mediante resolución emitida el día uno de julio de dos mil veintidos, se amplió el plazo por diez días hábiles, siendo la nueva fecha de vencimiento el dieciocho de julio del corriente año, de conformidad al artículo 71 LAIP en relación al artículo 89 de la Ley de Procedimientos Administrativos.
- f) De modo accesorio, cabe destacar, que lo requerido por el solicitante no está clasificado como información confidencial, ni tampoco se encuentra contenida en el índice de información reservada de esta Autoridad Reguladora; por lo tanto, la naturaleza de la información requerida es esencialmente pública.

III. MOTIVACION:

Con base a la Ley de Acceso a la Información Pública, la cual en su artículo 70, establece que el Oficial de Información transmitirá la solicitud a la unidad administrativa que tenga o pueda poseer la información, con objeto de que ésta la localice, verifique su clasificación y, en su caso, le comunique la manera en que se encuentra disponible, se transmitió el requerimiento realizado en SAIP_ 2022_033, a la Unidad de Registro de Medicamentos de esta Dirección, la cual informó:

“Según nuestra base de datos, a continuación, se detalla la cantidad de medicamentos de origen biológico y biotecnológico a los cuales se les ha otorgado registro sanitario sin importar su estado

<i>Productos biológicos:</i>		<i>Productos biotecnológicos:</i>	
<i>ACTIVOS:</i>	<i>108</i>	<i>ACTIVOS:</i>	<i>203</i>
<i>SUSPENDIDOS:</i>	<i>17</i>	<i>SUSPENDIDOS:</i>	<i>13</i>
<i>CANCELADOS:</i>	<i>96</i>	<i>CANCELADOS:</i>	<i>85</i>
<i>ELIMINADOS:</i>	<i>166</i>	<i>ELIMINADOS:</i>	<i>12</i>
<i>TOTAL:</i>	<i>387</i>	<i>TOTAL:</i>	<i>313</i>

Que debido a que la información requerida se generó hace más de cinco años, se amplió el plazo por diez días hábiles, siendo la nueva fecha de vencimiento el dieciocho de julio del corriente año.

IV. RESOLUCIÓN:

Por lo antes acotado y con base a las facultades legales previamente señaladas, el acceso a la información en poder de las instituciones públicas es un derecho reconocido en el ordenamiento jurídico nacional, lo que supone el directo cumplimiento al principio de máxima publicidad establecido en el artículo 4 de la ley de acceso a la información pública por el cual, la información en poder de los entes obligados es pública y su difusión es irrestricta, salvo las excepciones expresamente establecidas en la ley.

POR TANTO: En razón de lo antes expuesto y con base a lo estipulado en los artículos 6 y 18 de la Constitución de la República de El Salvador, en relación con los artículos 50 letra d, 66, 70, de la Ley de Acceso a la



C04-GL-01-UAIP.HER06

DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Información Pública, relacionado con los artículos 55 y 56 de su Reglamento, y demás normativa antes relacionada, esta Oficina **RESUELVE**:

- I. **CONCÉDASE** acceso a información solicitada.
- II. **ENTRÉGUESE** la información solicitada mediante esta resolución en correo electrónico, este es el medio señalado en el formato de solicitud.
- III. **NOTIFÍQUESE** la presente resolución al correo electrónico señalado y déjese constancia en el expediente respectivo de la notificación.
- IV. **ARCHÍVESE** el presente expediente administrativo.



Licda. Daysi Concepción Orellana de Larín
Oficial de información

ANEXO N° 4

Página extraída del Reglamento para la Elaboración de Reglamentos Técnicos Salvadoreños de OSARTEC, Estructura de los RTS

DIARIO OFICIAL. - San Salvador, 13 de Diciembre de 2022.

31

- i) **Funcionalidad:** ser operativos en cuanto al resultado de su aplicación, así como ser coherentes con otras regulaciones vigentes;
- j) **Fundamento jurídico:** estar sustentados en el principio de legalidad.
- k) **Precisión:** establecer los requisitos de forma inequívoca, sin infundir duplicidades ni ambigüedades;
- l) **Sustento científico:** el contenido debe estar basado en información objetiva, técnica y verificable;
- m) **Uniformidad:** en la estructura, terminología y estilo de redacción; así como, en un conjunto de reglamentos técnicos relacionados y un sólo significado por cada término.

6.3. Los RTS deben de cumplir con la estructura siguiente:

Tabla 1. Estructura de los RTS

N°	Estructura	Elementos
1	Elementos preliminares	a) Portada: <ul style="list-style-type: none">➤ Codificación del RTS➤ Título➤ Correspondencia➤ Codificación ICS➤ Editado por b) Índice del contenido c) Informe
2	Elementos de aplicación	1. Objeto 2. Ámbito de aplicación
3	Elementos de consulta y comprensión	3. Abreviaturas, siglas y símbolos 4. Definiciones
4	Elementos que constituyen el contenido del reglamento	5. Contenido técnico
5	Elementos que constituyen la evaluación de la conformidad del reglamento	6. Procedimientos de evaluación de la conformidad
6	Disposiciones finales	7. Documentos a consultar 8. Fuentes Bibliográficas 9. Vigilancia y verificación 10. Derogatoria 11. Vigencia
7	Elementos complementarios	Anexos

6.4. Elementos Preliminares

6.4.1. Portada

a) Codificación del RTS

La codificación se realizará de la siguiente manera:

-Sigla RTS;

ANEXO N° 5

**Resolución final emitida por la DNM a la solicitud de acceso a la
información pública:**

**Laboratorios nacionales que sean fabricantes de medicamentos
biológicos y biotecnológicos.**



DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS

REFERENCIA: SAIP_2023_046

RESOLUCIÓN FINAL DE SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA

Unidad de Acceso a la Información Pública: En la ciudad de Santa Tecla, Departamento de La Libertad, a las nueve horas y quince minutos del día cinco de julio de dos mil veintitrés.

Vista la solicitud de acceso a la información pública suscrita por Josue Antonio Maravilla Rodríguez, de generales conocidas en el presente trámite; admitida mediante resolución emitida por esta unidad a las quince horas y treinta minutos del día tres de los corrientes, relacionado al expediente SAIP_2023_046;

I. SÍNTESIS DE LA INFORMACIÓN REQUERIDA:

El ciudadano requirió la siguiente información:

Indicar si existen laboratorios farmacéuticos nacionales que cuenten con la autorización, o que se encuentren en proceso de autorización, para la fabricación de MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y BIOTECNOLÓGICOS para todas las formas farmacéuticas. De existir y ser posible, favor indicar cuales son.

La suscrita Oficial de Información realiza las siguientes CONSIDERACIONES:

II. FUNDAMENTACIÓN:

- a) De acuerdo al artículo 6 de la Constitución de la República de El Salvador, el cual establece que "Toda persona puede expresar y difundir libremente sus pensamientos (...); este derecho comprende la libertad de buscar, recibir y difundir informaciones e ideas, ya sea oralmente, por escrito, o a través de las nuevas tecnologías de la información, el cual no puede estar sujeto a censura previa sino a responsabilidades ulteriores expresamente fijadas por la ley.
- b) De conformidad al artículo 29 de la Ley de Medicamentos, toda persona natural o jurídica podrá fabricar, importar, exportar, distribuir, comercializar, almacenar, transportar, dispensar, prescribir, experimentar o promocionar medicamentos, materias primas o insumos médicos, previa autorización de la Dirección Nacional de Medicamentos, en relación al artículo 30 del mismo cuerpo normativo el cual establece que "La Dirección llevará un registro de medicamentos autorizados, el cual deberá ser público y actualizarse permanentemente."
- c) En virtud de lo expuesto en el literal anterior y con fundamento en las atribuciones concedidas en el artículo 50 literales d), i), y j) de la Ley de Acceso a la Información Pública -LAIP-, le corresponde al Oficial de Información realizar los trámites necesarios para la localización de la información solicitada, resolver por escrito y notificar la resolución en el plazo al peticionario sobre las solicitudes de información que se sometan a su conocimiento.

- d) De modo accesorio, cabe destacar, que lo requerido por el solicitante no está clasificado como información confidencial, y tampoco cuenta con declaratoria de reservada de esta Autoridad Reguladora; por lo tanto, la naturaleza de la información requerida es esencialmente pública.

III. MOTIVACION:

Con base a la Ley de Acceso a la Información Pública, la cual en su artículo 70, establece que el Oficial de Información transmitirá la solicitud a la unidad administrativa que tenga o pueda poseer la información, con objeto de que ésta la localice, verifique su clasificación y, en su caso, le comunique la manera en que se encuentra disponible, se transmitió el requerimiento realizado en SAIP_2023_046, a la Unidad de Registro de Establecimientos y Poderes y a la Unidad de Inspección, Fiscalización y Buenas Prácticas, ambas de esta Dirección, las cuales informaron:

////////////////////////////////////
A la fecha no existen laboratorios farmacéuticos autorizados ante esta Dirección, para la fabricación de medicamentos biológicos y biotecnológicos para todas las formas farmacéuticas. De igual forma, se ha verificado las solicitudes de apertura de establecimientos farmacéuticos, evidenciándose que no existe solicitud alguna relativa a la apertura de laboratorios farmacéuticos.
////////////////////////////////////

IV. RESOLUCIÓN:

Por lo antes acotado y con base a las facultades legales previamente señaladas, el acceso a la información en poder de las instituciones públicas es un derecho reconocido en el ordenamiento jurídico nacional, lo que supone el directo cumplimiento al principio de máxima publicidad establecido en el artículo 4 de la ley de acceso a la información pública por el cual, la información en poder de los entes obligados es pública y su difusión es irrestricta, salvo las excepciones expresamente establecidas en la ley.

POR TANTO: En razón de lo antes expuesto y con base a lo estipulado en el artículo 6 de la Constitución de la República de El Salvador, en relación con los artículos 50 letra d, 62 y 66, de la Ley de Acceso a la Información Pública, relacionado con los artículos 55 y 56 de su Reglamento, y demás normativa antes relacionada, esta Oficina **RESUELVE:**

- I. **CONCÉDASE** acceso a información solicitada, en los términos previstos en el romano III de este documento.
- II. **ENTRÉGUESE** la información solicitada mediante esta resolución, vía correo electrónico, este es el medio señalado en el formato de solicitud.
- III. **NOTIFÍQUESE** al solicitante al correo electrónico señalado y déjese constancia en el expediente respectivo de la notificación.
- IV. **ARCHÍVESE** el presente expediente administrativo.



Licda. Daisi Concepción Orellana de Larín
Oficial de Información

ANEXO N° 6

Comprobante de presentación de la propuesta de Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos.



DIRECCION NACIONAL DE MEDICAMENTOS
RECIBIDO
HORA. 15:14
FECHA. 27/10/23
NOMBRE. Cristina de Vargas
FIRMA. [Firma] 15 folios TUSB



San Salvador, 26 de octubre de 2023

Lic. Noé Geovanni García Iraheta
Director Nacional
Dirección Nacional de Medicamentos
Presente.

Reciba nuestro saludo, deseándole múltiples éxitos a usted y a sus colaboradores en todas sus funciones y actividades profesionales.

Le escribimos a través de la presente con el objeto de compartirle de la manera más atenta nuestra propuesta de Reglamento Técnico Salvadoreño para el registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, elaborada a partir de la investigación de Trabajo de Grado: "Propuesta De Un Reglamento Técnico Salvadoreño para el Registro Sanitario de Medicamentos Biológicos y Biotecnológicos" para optar al grado de Licenciado(a) en Química y Farmacia, esto como egresados de la carrera de Licenciatura de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador.

Dicha investigación surge de la motivación que nuestro país cuente con una reglamentación específica para la obtención del registro sanitario de dichos productos, ya que esto proporcionaría información técnico-científica a los usuarios de la DNM que estén interesados en dicho campo. De igual forma para la DNM esperamos sea de apoyo, ya que con este RTS los usuarios interesados presentasen de forma completa la documentación requerida, agilizando de esta forma los procesos de evaluación y revisión de los dossiers de registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos, favoreciendo que los pacientes de nuestro país tengan al alcance medicamentos con calidad, eficacia y seguridad.

Nos despedimos de la manera más cordial, con la esperanza que dicha propuesta sea analizada y revisada por esa honorable autoridad sanitaria.

Atentamente,

Wendy Marisol Cardoza Casco

F. Josué Antonio Maravilla Rodríguez