



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**“DOCUMENTACIÓN QUÍMICA, DE FABRICACIÓN Y CONTROL
SOLICITADA PARA LA RENOVACIÓN DE REGISTROS DE
MEDICAMENTOS SÓLIDOS NO ESTÉRILES PARA MÉXICO Y
CENTROAMÉRICA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

CARLOS ESTEBAN HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ



MÉXICO, D.F.

AÑO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: María del Socorro Alpizar Ramos

VOCAL: Profesor: Tania Campos González

SECRETARIO: Profesor: Iván Alejandro Franco Morales

1er. SUPLENTE: Profesor: Ángel Ávila Villagrán

2° SUPLENTE: Profesor: Miriam Isabel Serrano Andrade

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

BOEHRINGER-INGELHEIM PROMECO

ASESOR DEL TEMA: IVÁN ALEJANDRO FRANCO MORALES

SUPERVISOR TÉCNICO: VERÓNICA SEGOVIA MÉNDEZ

SUSTENTANTE (S): CARLOS ESTEBAN HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ

“Es largo y espinoso el camino, con piedras que queman en lo hondo, recorres la vida con llantos; se aprende sangrando y rompiendo la piel en pedazos...”

Alberto Pimentel

Este trabajo y sobre todo mi título están especialmente dedicados a mis padres, mi familia, amigos y profesores de la Facultad de Química que con devoción que han influido en mi vida y en mi profesión.

A Mis padres por forjarme el hábito del estudio, por enseñarme a luchar ante todos los aspectos de la vida, me enseñaron a no rendirme y a darme cuenta que no importa de dónde vienes, sino a donde vas; les agradezco la paciencia que me tuvieron durante estos años de verdadera lucha, de sacrificio y de tanto apoyo brindado. Ha ustedes mil gracias.

A mis hermanos, Camilo, Julio y Natalia, gracias por estar a mi lado.

A Diana, gracias por ser uno de los pilares de mi vida, gracias por compartir tu tiempo a mi lado, gracias por entenderme y sacrificarte al igual que yo durante estos años que hemos vivido juntos, gracias por brindarme tu amor, tu cariño y tu comprensión, gracias por ser mi compañera, mi amiga, mi confidente...mi esposa. Sin tí no hubiera tenido las fuerzas de llegar hasta aquí. Te amaré por siempre.

A mis hijos Zoe y Rodrigo, ustedes que llegaron a mi vida en un momento inesperado, pero que ese momento no lo cambiaría por nada del mundo, ya que ustedes son la inspiración para concluir con este arduo trabajo y este camino lleno de tropiezos. Ustedes son el motivo de que este trabajo llegará a su fin, los amo.

A mi abuelo Abel, este es el final del camino al que ya no pudiste llegar junto a mí, pero sé que siempre estarás a mi lado, caminando y viendo mis éxitos y mis fracasos, ayudándome en todo momento a seguir peleando por mis metas y objetivos, gracias por todo lo que me brindaste, este trabajo está dedicado a tí; porque sin tu apoyo me hubiera sido imposible llegar a la meta, gracias por confiar y creer en todo momento en mí. Nunca te olvidare.

A Mario de la Cruz por confiar en mí y ayudarme en todo, sin importar de que se tratará, le agradezco el haber creído en mí y por dejarme ser parte de la vida de su hija, he aquí la demostración que con esfuerzo y dedicación es posible lograr el triunfo. Gracias infinitas.

A mis amigos, ustedes son parte fundamental de mi vida, hemos compartido momentos de alegría, de tristeza, de frustración y de gozo, a ustedes que estuvieron apoyándome durante mis estudios, John, Beto, Montse, Oscar Arteaga, Emmanuel, Ruperto, Juan Osiris, Marisol. Este es el final del camino, mas no de la aventura, espero seguir contando con ustedes.

A BI Promeco, por otorgarme el privilegio de aprender en sus instalaciones, de poder demostrar lo que he aprendido durante mis años de estudios, por darme la oportunidad de desarrollarme como QFB dentro de la industria farmacéutica así como por dejarme elaborar este trabajo. Al personal que labora en esta gran empresa muchas gracias por compartir sus conocimientos conmigo así como por dejarme ser parte de su vida, Julio Camacho, Xóchitl Martínez, Carolina Castillo, Sergio Beristain, Verónica Segovia, Iván Franco, Leticia Olea, Arely López, Miguel Aguilar, Mauricio Medrano. Gracias por todo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por dejarme ser parte de esta gran casa de estudios, porque con mi trabajo y dedicación a mi carrera pondré en alto el nombre de la mejor universidad del país.

A la Facultad de Química y profesores, por el invaluable conocimiento teórico-práctico que adquirí en sus instalaciones que poco a poco me forjaron como QFB, orgulloso estaré por siempre de haber formado parte de las filas de esta gran facultad. A los profesores que inculcaron en mí la curiosidad por la ciencia y que compartieron su gran conocimiento, en especial al profesor Filiberto Rivera Torres, gracias por su paciencia y apoyo.

A todos ustedes mil gracias.

INDICE

| | |
|---|----|
| Índice | 1 |
| 1. Objetivos | 2 |
| 1.1 Objetivo general..... | 2 |
| 1.2 Objetivos particulares..... | 2 |
| 2. Introducción | 3 |
| 3. Marco teórico | 5 |
| 3.1 Secretaria de Salud y el ámbito regulatorio en México | 5 |
| 3.2 Documentación química, de fabricación y control | 12 |
| 3.3 Centroamérica | 17 |
| 3.4 Guatemala | 18 |
| 3.5 República Dominicana | 22 |
| 3.6 Cuba | 26 |
| 3.7 El salvador | 33 |
| 3.8 Honduras | 39 |
| 3.9 Nicaragua | 44 |
| 3.10 Costa Rica | 51 |
| 3.11 Panamá | 55 |
| 4. Método | 58 |
| 5. Resultados y discusión | 61 |
| 6. Conclusiones | 72 |
| 7. Bibliografía | 73 |
| 8. Glosario | 80 |

1. OBJETIVOS

1.1 Objetivo general

- Identificar y conocer la documentación química, de fabricación y de control solicitada para la renovación de registros de medicamentos sólidos no estériles en México y Centroamérica con la finalidad de auxiliar en la conjunción y el armado del Dossier de sometimiento ante la autoridad sanitaria correspondiente.

1.2 Objetivos particulares

- Comparar los requisitos documentales para la renovación de registros de medicamentos sólidos no estériles entre México y Centroamérica, con la finalidad de establecer la documentación que debe ser entregada a las autoridades sanitarias y qué diferencias hay entre cada uno de los países que conforman dicha región.
- Identificar las áreas responsables de generar la documentación química, de fabricación y control requerida para la renovación de registros de medicamentos en México y Centroamérica dentro de una industria farmacéutica transnacional.
- Revisar cada una de las legislaciones de las entidades regulatorias tanto de México como de Centroamérica para conocer el panorama que maneja cada una de ellas, así como evidenciar las similitudes entre estas.

2. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es una de las organizaciones más reguladas a nivel mundial, y esto se debe a que la fabricación de los medicamentos, suministro, venta y consumo deben estar controlados por las entidades regulatorias de los países en las cuales se llevan a cabo estas actividades. Para que una empresa pueda elaborar un medicamento debe contar con ciertos requisitos documentales, científicos y legales que demuestren que el proceso mediante el cual se lleva a cabo la fabricación es confiable; además que cumple plenamente con los requisitos legales del país en donde se pretende comercializar el producto. [Ref. 1]

El registro de los medicamentos ante la autoridad sanitaria ha sido de gran importancia para tener regulado el proceso de manufactura, distribución y venta de los medicamentos, ya que la autoridad proporciona un documento conocido como registro sanitario, en donde se detalla todo lo relacionado con el medicamento; desde el nombre comercial del medicamento hasta las leyendas de advertencia. [Ref. 2] Es por esto mismo que las empresas buscan mantener el registro sanitario de los medicamentos y con esto seguir teniendo en el mercado sus propios productos, entonces la renovación de los registros sanitarios de medicamentos es un tema que ha venido siendo fundamental para la industria y también para la autoridad sanitaria.

El proceso de renovación y/o prórroga como se conoce en México no es exclusivo de nuestro país, ya que en los países de Centroamérica se tienen procesos similares a los que maneja la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios), regulados por sus propias autoridades sanitarias conocidas como Ministerios de Salud. Estos ministerios de salud contemplan bajo sus propias leyes, normas y reglamentos el proceso de renovación del registro sanitario, así como la documentación necesaria para la realización de este trámite. A su vez cada una de las industrias farmacéuticas

por medio de los departamentos de asuntos regulatorios hace el debido trámite de solicitud o renovación de los registros sanitarios de los productos que fabrican.

Las autoridades internacionales tales como la ICH (International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use por sus siglas en inglés) han intentado homologar en todos los países en conjunto con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drugs Administration por sus siglas en inglés) y la OMS (Organización Mundial de la Salud), la documentación necesaria para la realización este trámite, en este trabajo se pretende comparar los requisitos documentales para la renovación de los registros sanitarios para entender de una mejor manera las legislaciones de cada entidad regulatoria tanto de México como de Centroamérica, así como saber cómo es generada dicha documentación y que áreas dentro de una industria farmacéutica son las encargadas de generarla y porque ellas y no otras, pero la problemática se dirige a resolver las siguientes preguntas ¿Cuál es la documentación química, de fabricación y control (CMC por sus siglas en inglés Chemistry, Manufacturing and Control) solicitada para la renovación de registros sanitarios? Además de responder a la pregunta de ¿realmente en Centroamérica y México se ha homologado la documentación CMC para la renovación del registro sanitario? Debido a que las legislaciones internacionales como la ICH están tratando de que la documentación a entregar para registro y renovación sea la misma en todo el mundo.

Es este trabajo se intenta hacer una guía, con base en las legislaciones de cada país, para conocer la emisión y conjunción de los documentos definidos como CMC, para elaborar el Dossier de sometimiento de renovación de medicamentos sólidos no estériles y ayudar a las personas encargadas de estos trámites a conocer que tipo de documentación deberá entregar a las autoridades sanitarias correspondientes. En donde el Dossier es el conjunto de información y documentación relacionada sobre un producto.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Secretaria de Salud y el ámbito regulatorio en México

Dentro del ámbito regulatorio en México se encuentra la Secretaria de Salud, dependencia del estado mexicano la cual tiene como funciones la regulación, control y fomento sanitario, además de controlar y vigilar los establecimientos de salud, todo esto a través de un órgano desconcentrado que se denomina como la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios [Ref. 3]. La COFEPRIS tiene como funciones de los siguientes rubros:

- I.** Efectuar la evaluación de riesgos a la salud en las materias de su competencia, así como identificar y evaluar los riesgos para la salud humana que generen los sitios en donde se manejen residuos peligrosos;
- II.** Proponer al Secretario de Salud la política nacional de protección contra riesgos sanitarios así como su instrumentación en materia de: establecimientos de salud; medicamentos y otros insumos para la salud; disposición de órganos, tejidos, células de seres humanos y sus componentes; alimentos y bebidas, productos cosméticos; productos de aseo; tabaco, plaguicidas, nutrientes vegetales, sustancias tóxicas o peligrosas para la salud; productos biotecnológicos, suplementos alimenticios, materias primas y aditivos que intervengan en la elaboración de los productos anteriores; así como de prevención y control de los efectos nocivos de los factores ambientales en la salud del hombre, salud ocupacional y saneamiento básico;
- III.** Elaborar y expedir las normas oficiales mexicanas relativas a los productos, actividades, servicios y establecimientos materia de su competencia, salvo en las materias a que se refieren las fracciones I y XXVI del artículo 3o. de esta Ley;
- IV.** Evaluar, expedir o revocar las autorizaciones que en las materias de su competencia se requieran, así como aquellos actos de autoridad que para la regulación, el control y el

fomento sanitario se establecen o deriven de esta Ley, sus reglamentos, las normas oficiales mexicanas y los demás ordenamientos aplicables;

V. Expedir certificados oficiales de condición sanitaria de procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas con las materias de su competencia;

VI. Ejercer el control y vigilancia sanitarios de los productos señalados en la fracción II de este artículo, de las actividades relacionadas con los primeros, de su importación y exportación, así como de los establecimientos destinados al proceso de dichos productos y los establecimientos de salud, con independencia de las facultades que en materia de procesos y prácticas aplicables en los establecimientos dedicados al sacrificio de animales y procesamiento primario de bienes de origen animal para consumo humano, tenga la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación en términos de lo dispuesto por la Ley Federal de Sanidad Animal;

VII. Ejercer el control y vigilancia sanitarios de la publicidad de las actividades, productos y servicios a los que se refiere esta Ley y sus reglamentos;

VIII. Ejercer el control y la vigilancia sanitarios de la disposición y trasplantes de órganos y tejidos y células de seres humanos, salvo lo dispuesto por los artículos 329, 332, 338 y 339 de esta Ley;

IX. Ejercer las atribuciones que esta Ley y sus reglamentos le confieren a la Secretaría de Salud en materia de sanidad internacional, con excepción de lo relativo a personas;

X. Imponer sanciones y aplicar medidas de seguridad en el ámbito de su competencia;

XI. Ejercer las atribuciones que la presente Ley, la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, y los demás ordenamientos aplicables le confieren a la Secretaría de Salud en materia de efectos del ambiente en la salud, salud ocupacional, residuos peligrosos, saneamiento básico y accidentes que involucren sustancias tóxicas, peligrosas o radiaciones;

XII. Participar, en coordinación con las unidades administrativas competentes de la Secretaría de Salud, en la instrumentación de las acciones de prevención y control de enfermedades, así como de vigilancia epidemiológica, especialmente cuando éstas se relacionen con los riesgos sanitarios derivados de los productos, actividades o establecimientos materia de su competencia, y

XIII. Las demás facultades que otras disposiciones legales le confieren a la Secretaría de Salud en las materias que conforme a lo dispuesto en este artículo sean competencia de la Comisión.

Como parte de las funciones que realiza la COFEPRIS, se encuentra una de fundamental importancia tanto para la industria farmacéutica como para la misma entidad regulatoria, la regulación a lo concerniente a medicamentos e insumos para la salud. La renovación o prorroga de los registros sanitarios es un tema que la misma industria y la autoridad sanitaria no pueden dejar de lado, ya que el costo-beneficio para ambas entidades es sumamente importante tanto en aspecto monetario como en el aspecto comercial.

La Ley General de Salud establece que para cualquier insumo para salud, este debe de contar con la autorización sanitaria correspondiente para que estos puedan ser elaborados y comercializados en el territorio mexicano, conforme al Artículo 204 de la ley [Ref. 4].

Artículo 204.- Los medicamentos y otros insumos para la salud, los estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan, así como los plaguicidas, nutrientes vegetales y sustancias tóxicas o peligrosas, para su venta o suministro deberán contar con autorización sanitaria, en los términos de esta ley y demás disposiciones aplicables.

Con todo este panorama a la industria le interesa mantener su producto como parte de su investigación y desarrollo dentro de los mercados, dado que

es la fuente fundamental por la cual la industria existe, en el aspecto monetario le resulta mucho más costoso perder el registro y tener que volverlo a obtener, dado que los requisitos y tiempo de expedición de registro sanitario son mucho mayores a los de la renovación. De acuerdo a la siguiente tabla podemos constatar lo antes mencionado [Ref. 5].

| Descripción del servicio | Importe | | Por modificación, renovación o prórroga a cada registro, pagará el 75% del derecho que corresponda | | Por modificación a cada registro de la Razón o Denominación Social o de Propietario pagará el 50% del derecho que corresponda | |
|--|---------------|------------|--|------------|---|------------|
| | Sin redondear | Redondeado | Sin redondear | Redondeado | Sin redondear | Redondeado |
| Por la solicitud, y en su caso, el registro de Medicamentos Alopáticos, se pagará por cada uno, el derecho conforme a las siguientes cuotas: | | | | | | |
| Medicamento genérico | \$62,269.54 | \$62,270 | \$46,702.15 | \$46,702 | \$31,134.77 | \$31,135 |
| Medicamento molécula nueva | \$111,341.30 | \$111,341 | \$83,505.97 | \$83,506 | \$55,670.65 | \$55,671 |
| Medicamento homeopáticos, herbolarios y vitamínicos | \$14,807.25 | \$14,807 | \$11,105.44 | \$11,105 | \$7,403.62 | \$7,404 |

Tabla 1. Pago de derechos. (Tarifa aplicable del 01 de Ene al 31 de Dic de 2014)¹

Como se ha mencionado la COFEPRIS es la responsable de administrar todos los trámites de renovación de los registros sanitarios, pero también este trámite se rige conforme al Reglamento Insumos para la Salud, en el Capítulo III correspondiente a Registros se indica lo siguiente [Ref. 6]:

ARTÍCULO 165. La Secretaría, al otorgar el registro sanitario a los Insumos, los identificará asignándoles una clave alfanumérica y las siglas SSA, que el titular del registro expresará en el etiquetado de los productos, conforme lo establezca la Norma correspondiente.

¹ www.cofepris.gob.mx

ARTÍCULO 166. Las solicitudes de registro² (ver anexo 1) sanitario de medicamentos alopáticos serán resueltas por la secretaría, conforme con lo siguiente:

I. Cuando se trate de medicamentos que incluyan ingredientes activos y con indicaciones terapéuticas ya registradas en los Estados Unidos Mexicanos, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de ciento ochenta días naturales;

II. Cuando se trate de medicamentos cuyos ingredientes activos no estén registrados en los Estados Unidos Mexicanos, pero se encuentren registrados y se vendan libremente en su país de origen, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de doscientos cuarenta días naturales, y

III. Cuando se trate de medicamentos con moléculas nuevas, previo a la solicitud de registro sanitario, se realizará una reunión técnica entre el solicitante y el Comité de Moléculas Nuevas de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Una vez que se someta la solicitud de registro sanitario, la resolución deberá emitirse en un plazo máximo de 180 días naturales.

El Comité de Moléculas Nuevas estará integrado por el Comisionado de Autorización Sanitaria, el Director Ejecutivo de Autorización de Productos y Establecimientos, el Director del Centro Nacional de Farmacovigilancia, y representantes de las asociaciones académicas. Cuando el último día del plazo sea inhábil, se entenderá prorrogado hasta el día siguiente hábil.

En caso de que el solicitante presente informe técnico favorable expedido por Institución reconocida como Tercero Autorizado por la Secretaría, los plazos se reducirán a la mitad.

Se ha identificado plenamente las responsabilidades de las instancias de gobierno que rigen a la industria, en nuestro caso a las empresas dedicadas a la fabricación de medicamentos de uso humano y animal, pero bajo que

² Disponible en www.cofepris.gob.mx

términos o bajo que tramites están expuestas dichas empresas para poder seguir manteniendo los permisos y/o autorizaciones de sus productos; en este sentido el Reglamento de Insumos para la Salud tiene un artículo específico en donde se indica la documentación a entregar por parte de la empresa solicitadora de la prórroga del registro:

ARTÍCULO 190 Bis 1. Para obtener la prórroga del registro sanitario de medicamentos se deberá presentar con la solicitud, exclusivamente lo siguiente: (Anexo 1)

I. Comprobante del pago de derechos, en términos de la Ley Federal de Derechos;

II. Número o copia simple del registro sanitario del cual se pide la prórroga;

III. Informe técnico de las pruebas de intercambiabilidad, cuando haya cambios que puedan modificar la farmacocinética del medicamento, ya sea en los equipos de producción, en la calidad de los componentes, en los criterios de aceptación o en el proceso de producción;

IV. Etiquetas en uso, instructivo, así como información para prescribir en sus formas amplia y reducida, previamente autorizados;

V. Informe de farmacovigilancia del medicamento, en los términos de la normatividad aplicable, y

VI. Para el caso de medicamentos alopáticos, certificado de buenas prácticas de fabricación del fármaco, expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen.

En caso de que el solicitante presente el certificado de la autoridad competente del país de origen y este provenga de países con los cuales la Secretaría no tenga celebrados acuerdos de reconocimiento en materia de buenas prácticas de fabricación, la Secretaría podrá verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación. En dicho supuesto, la autoridad fijará en un plazo no mayor a veinte días hábiles, la fecha en que se realizará la visita de verificación, conforme al procedimiento establecido por la Secretaría y publicado en el Diario Oficial de la Federación.

Si esta visita no se realiza en la fecha prevista por razones imputables a la Secretaría, se reprogramará como prioritaria.

Cabe mencionar que tanto la Ley general de Salud y el Reglamento de insumos para la salud no mencionan ningún documento relacionado con la documentación química, de fabricación y control (CMC) específico a someter por parte de la empresa, sin embargo la COFEPRIS en su formato³ de Certificación, Avisos y Visitas el cuál debe ser entregado junto con el paquete documental para la prórroga del registro no se especifica la documentación que debe ser entregada junto con este, a su vez la misma COFEPRIS implementó un formato para facilitar el armado del Dossier (conjunto de información y documentación relacionada sobre un producto) de sometimiento, cabe mencionar que los documentos que en este formato se indican no son plenamente claros (como se puede observar en el Anexo 1) para el personal que hace dichos trámites ante esta instancia regulatoria. [Ref. 7]. En términos de documentación química, de fabricación y de control (CMC por sus siglas en inglés Chemistry, Manufacturing and Control) [Ref.8] no son plenamente identificables en dicho índice de prórroga implementado por COFEPRIS, si es que no se tiene un amplio conocimiento en el tema de la documentación de registro que más adelante se abordará. Conforme a lo que indica la regulación mexicana, en lo que se refiere a los requisitos documentales necesarios para el sometimiento de prórroga del registro, la definición de lo que se conoce como documentación CMC no está bien a bien descrita ya que en su formato no se muestra este tipo de documentación, ya que solo se indican requisitos que no están relacionados con las buenas prácticas de fabricación.

Será importante mencionar que durante el trabajo se harán referencias sobre formatos y solicitudes de registro, generalmente tienen un contenido similar en todos los países, por lo que es importante consultar la versión vigente desde la página de internet correspondiente.

³ Disponible en www.cofepris.gob.mx

A continuación se detalla lo que se conoce como documentación CMC.

3.2 Documentación química, de fabricación y control (CMC)

Dentro de lo que se conoce como documentación CMC, se encuentra todo lo referente a la evidencia documental usada desde los procesos de manufactura de los semi terminados hasta el producto terminado. Esta documentación debe contener lo relacionado con la identidad, cantidad, pureza y calidad de la forma farmacéutica para asegurar que todos los lotes se encuentren dentro de las especificaciones mediante las cuales fue registrado ante la autoridad regulatoria. Además de dar las especificaciones con respecto a la forma farmacéutica se deben asegurar de igual forma lo relacionado con el sistema contenedor cierre, estabilidad del producto y los proyectos de etiqueta.

La ICH, detalla en su guía "Documento técnico común para el registro de productos farmacéuticos de uso humano: Calidad –M4Q (R1)", como está clasificada la documentación técnica para el registro de medicamentos para uso humano, esta clasificación consiste en 5 módulos, siendo el módulo 1 documentos específicos de la región y siendo los demás módulos 2,3,4 y 5 documentación común para todas las regiones. Se puede observar en el triángulo-CTD (Common Technical Document) lo que corresponde a documentación CMC, se encuentra catalogada dentro del Módulo 3, correspondiente a Calidad. [Ref. 9].

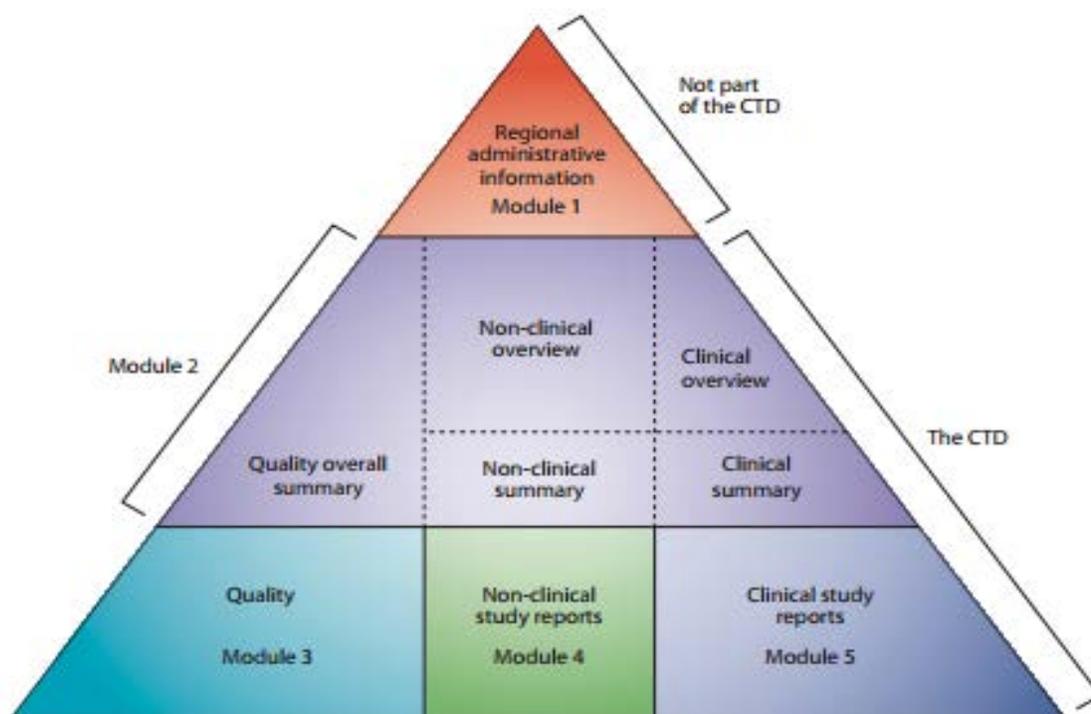


Figura 1. Triángulo-CTD⁴

Respecto a este triángulo, se puede clasificar la documentación para el armado del Dossier (conjunto de información técnica, especificaciones y documentación relacionada sobre un producto) de la siguiente manera para un mayor entendimiento de la misma, y su respectiva denominación como CMC [Ref. 9].

Haciendo alusión al armado del dossier, este está conformado por cada uno de los documento CMC, por lo que el dossier completo como se ha definido antes en la conjunción de toda esta documentación.

Comenzaremos por detallar la documentación química, posteriormente con la de fabricación y por ultimo lo que respecta a la documentación de control.

⁴ Guidance for industry. M4Q-The CTD – Quality. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. August 2001.ICH.

Documentación química:

Para este rubro entra toda la documentación relacionada a los fármacos, excipientes y componentes de la formula, en otras palabras nos podemos referir a la formula cualitativa, este documento es una lista que provee cada uno de los componentes incluyendo todas las sustancias que se ocupan para el proceso de fabricación, incluyendo el agua que se ocupe y aun cuando esta se evapore durante el proceso. Este documento debe identificar claramente a todos los componentes por su nombre químico, formula estructural o su denominación genérica internacional para su plena identificación [Ref. 10].

Además de ello se debe declarar expresamente la cantidad exacta de cada uno de esos componentes por unidad de dosificación, se debe indicar el peso determinado para cada sustancia activa, así como para cada excipiente usado en la misma. Asimismo se debe proporcionar la lista completa de ingredientes y sus cantidades que deben ser utilizados en la fabricación de un lote del producto ya sea comercial o piloto [Ref.11].

Documentación de fabricación:

Dentro de los documentos correspondientes al apartado de fabricación, son los documentos relacionados con el sitio de fabricación tanto del producto a granel y producto terminado, así como de los fabricantes de los materiales de empaque y etiquetas, además incluye a los fabricantes de todos los componentes usados en la fabricación del medicamento.

En este rubro debe existir documentación referente a los métodos de manufactura y acondicionamiento, por lo cual es necesario contar de igual manera con documentos que describan los controles en proceso que se llevan a cabo durante estas dos etapas. Este documento debe contener la descripción del proceso de manufactura y el equipo usado, así como los controles en proceso que se llevan a cabo en cada etapa.

También debe de existir un documento que describa claramente paso a paso el proceso de acondicionamiento, esto no se refiere al MPR (Master Packaging Record) como si mismo, dado que hay ministerios de salud en donde no es necesario someter este documento, sin embargo el contar con documentación que explique clara y concisamente este delicado proceso, facilita el entendimiento de esta etapa.

Como es bien sabido, todos los procesos dentro de la industria farmacéutica deben de estar validados, es por ese mismo principio, que debe de existir la documentación analítica de la validación de los procesos, tanto del Procedimiento Maestro de Fabricación por sus siglas en ingles MBR (Master Batch Record) y Procedimiento Maestro de Acondicionamiento (MPR - Master Packaging Record) [Ref. 12,13].

De los documentos pertenecientes al apartado de manufactura también es importante mencionar lo referente a la descripción del sistema cierre/contenedor dado que todos los medicamentos deben ser empacados para su venta al público, estos materiales también deben cumplir con ciertos criterios de aceptación y criterios de calidad que permitan satisfacer tanto las necesidades del cliente, como las necesidades de mínima interacción entre el semiterminado y el material de envase primario [Ref. 14]. Con estos antecedentes surge la necesidad de contar con la documentación necesaria que describa este rubro de los medicamentos, y así describir cada componente de los materiales utilizados como parte del sistema contendor/cierre, incluyendo cantidades por lote. [Ref. 15].

Documentación de control:

Con respecto al tema de control dentro de la documentación CMC, estos son los documentos que contienen las especificaciones y métodos analíticos del producto terminado, esto con la finalidad de demostrar que se encuentra conforme a las especificaciones de registro ante la autoridad sanitaria. Para ello es importante mencionar que la meta de la manufactura de un

medicamento es su reproducibilidad mediante límites de aceptación bien definidos; estos límites o parámetros deben demostrar que la manufactura, el muestreo y los controles en proceso están diseñados para proveer un producto confiable y que de un lote a otro no haya diferencias significativas que puedan poner en riesgo tanto la producción del medicamento como la salud del paciente.

Dentro de este rubro podemos describir un documento tan elemental como el mismo MBR o MPR, en este sentido nos referimos a las prescripciones de análisis o TS (Testing Specificatios), en el cual se definen las especificaciones y sus límites; dentro de estas especificaciones podemos encontrar parámetros químicos, físicos, bilógicos y microbiológicos; donde existen especificaciones de pruebas para el principio activo y para el producto terminado, siguiendo por supuesto una metodología estandarizada.

Estas metodologías deben estar diseñadas para asegurar que la forma de dosificación del medicamento reunirá los criterios de aceptación fisicoquímicos como terapéuticos a lo largo del tiempo de vida del producto dentro del mercado. Las especificaciones y ensayos de identidad se deben de realizar usando un estándar de referencia que haya sido bien caracterizado y que cumpla cierta características, también deben ser consideradas atributos de inclusión dependiendo del tipo de forma farmacéutica. Para tabletas, capsulas y otras formas farmacéuticas sólidas, algunas de las pruebas que debe de contener el documento son uniformidad de dosis, velocidad de liberación del ingrediente activo mejor conocida como disolución, contenido de agua, y en caso de supositorios reblandecimiento o puntos de fusión. [Ref. 15]. Estas metodologías deben de contar con la validación del procedimiento analítico; esto es para demostrar que estas son confiables y reproducibles en cualquier momento y cualquier lugar.

Lo que corresponde a las pruebas de estabilidad, otro documento fundamental que conforma el Dossier, debe contener todos los tipos de estudios realizados

así como los protocolos o metodologías utilizadas, además de los resultados de los estudios en forma resumida. [Ref. 16]. Los estudios de estabilidad se realizan dependiendo la regulación de la autoridad sanitaria así como la zona climática a donde vaya dirigido el producto. [Ref. 17]. Este documento debe contener los resultados de las condiciones a las que fue sometido el producto, así como las conclusiones relativas a las condiciones de almacenamiento para demostrar su vida de anaquel. Cabe mencionar que los resultados de estudios de degradación o condiciones de estrés a las que fue sometido el producto deberían de presentarse en forma de tablas o gráficas para ayudar al entendimiento de los resultados obtenidos. [Ref. 16].

Además, se debe de generar documentación sobre los procedimientos analíticos utilizados en la generación de los datos, como toda metodología debe ser validada por el área correspondiente.

3.3 Centroamérica

Centroamérica o América Central, es considerado un subcontinente que conecta América del Norte con América del Sur, geográficamente está rodeada por el Océano Pacífico y el Océano Atlántico. Políticamente se divide en 7 países independientes los cuales son Guatemala, Belice, Honduras, El Salvador, Nicaragua, Costa Rica y Panamá. Ver figura 2. [Ref. 18].



Figura 2. División política de Centroamérica

La mayoría de los países de Centroamérica son repúblicas presidenciales, excepto Belice, que tiene un régimen parlamentarista, inspirado en un régimen británico. En cuestiones de salud los países que conforma Centroamérica son regidos cada uno por lo que se conoce como ministerios de salud.

En el trabajo se abordan solo a los países de Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Panamá e incluiremos a los países del caribe como son Cuba y República Dominicana excluyendo a Belice, a pesar que también es parte de Centroamérica.

3.4 Guatemala

La República de Guatemala, es un país situado en América Central en el extremo noroccidental, con una amplia cultura autóctona producto de la herencia de la cultura maya y la influencia castellana durante la época colonial. [Ref. 19].

El país de Guatemala en cuestiones de salud es regido bajo el ministerio de salud de Guatemala, a través del el departamento de regulación y control de productos farmacéuticos y afines, el cual es uno de los seis departamentos

que integran la Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. [Ref. 20]. Su función es regular y controlar los productos farmacéuticos y afines, así como los establecimientos que los importan, fabrican y comercializan en Guatemala.

Así mismo una de las funciones de este departamento es garantizar a la población guatemalteca la disponibilidad de productos farmacéuticos y afines de calidad, seguros y eficaces a través de la vigilancia, la regulación y control de estos productos y de los establecimientos farmacéuticos privados y de la red nacional. El ministerio salud se divide de acuerdo a la siguiente figura:



Figura 3. Organigrama ministerio de salud Guatemala

En lo que respecta a la renovación del registro sanitario se encuentra la norma técnica 27-2010 "Renovación del registro sanitario de referencia" que dice lo siguiente: [Ref. 21].

Artículo 1. Objeto. El objeto de la presente Norma Técnica es regular el procedimiento de renovación de los registros sanitarios de referencia, en adelante registro sanitario.

Artículo 2. De la Renovación del Registro Sanitario. La renovación del registro sanitario de un medicamento podrá solicitarse un año antes de su vencimiento y su

autorización será otorgada en un período máximo de 45 días.

Artículo 4. Ámbito de Aplicación: La aplicación de la presente norma técnica abarca los siguientes medicamentos:

4.1 Medicamentos que durante los cinco años de vigencia de registro sanitario, no tuvieron modificaciones o si las tuvieron fueron notificadas o autorizadas por el departamento y constan en el expediente correspondiente.

4.2 Medicamentos que al momento de hacer su renovación solicitan cambios en el registro sanitario, siempre que estos cambios apliquen al trámite de renovación.

Artículo 6. Requisitos para solicitar la renovación. Los requisitos para solicitarla renovación del Registro Sanitario son los siguientes:

6.1 Comprobante de pago por derecho de trámite.

6.2 Solicitud⁵ de renovación de registro sanitario, en el formulario correspondiente, firmada y sellada por el profesional farmacéutico responsable y titular del producto o representante legal.

6.3 Declaración jurada emitida por el profesional farmacéutico responsable del registro y Representante Legal que no ha habido cambios en: fórmula cualicuantitativa, especificaciones empaques, inserto, método de fabricación y análisis, equipo utilizado en la fabricación sitio de fabricación ni modificación en los documentos a portados, según el expediente aprobado en el registro original y sus actualizaciones. En caso de fabricación a terceros la declaración jurada deberá ser emitida por el Titular"

6.4 Certificado de Libre Venta o Certificado de producto farmacéutico para comercialización en la Unión Aduanera o documento equivalente tipo Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos manufacturados fuera del

⁵ Disponible en www.mspas.gob.gt

territorio de los Estados Parte. Dicho certificado deberá ser emitido por la autoridad reguladora del país de origen o procedencia.

En caso de que la autoridad sanitaria competente del país de origen o de procedencia no emita este tipo de certificado, se admite la presentación del Certificado de Libre Venta emitido por el país de origen o de procedencia y del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de cada uno de los establecimientos que intervienen en la fabricación del producto, para la forma farmacéutica y tipo de producto específico a registrar, extendido por la autoridad competente del país o países en donde se lleva a cabo el proceso de fabricación.

6.5 Certificado vigente de Buenas Prácticas de Manufactura copia legalizada o copia simple del dictamen emitido por El Departamento de cada uno de los establecimientos que intervienen en la fabricación del producto, incluyendo el acondicionador que declare la forma farmacéutica y tipo de producto específico a registrar, extendido por la autoridad competente del país o países en donde se lleva a cabo el proceso de fabricación. Este debe indicar que cumple con la normativa de Buenas Prácticas de Manufactura vigente en la Unión Aduanera el cuál puede ser exceptuado en caso de que esta información esté incluida en el Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS o en el Certificado de Producto Farmacéutico de la Unión Aduanera.

En el caso de no presentar la declaración jurada, además de cumplir con los requisitos del 6.1 al 6.5, deberá presentar:

6.6 Fórmula cuali-cuantitativa por unidad posológica y en unidades internacionales firmada por el profesional responsable del laboratorio fabricante. Además debe declarar:

a) Composición del sistema de liberación para los productos de liberación modificada (prolongada y retardada).

b) Cuando el principio activo es una sal debe declarar su equivalente a la base o metal libre.

- c) Composición cualitativa de las cápsulas vacías, cuando aplique.
- d) Composición de las tintas de impresión en las cápsulas, grageas y tabletas recubiertas cuando aplique.

La fórmula cuali-cuantitativa se podrá aceptar transcrita en el formato de El Departamento firmada por el profesional responsable del registro.

6.7 Especificaciones del producto terminado en papel membretado de la empresa y firmado por el profesional farmacéutico responsable.

6.10 Reporte del Estudio de estabilidad según la norma técnica específica vigente.

6.11 Etiquetado del producto en original. Si el producto nunca ha sido comercializado, el titular del producto o el responsable legal del acondicionamiento debe presentar proyecto del arte con el texto de impresión de los empaques primarios y secundarios e insertos en idioma español.

Así mismo se cuenta con un formato de solicitud de Registro Sanitario F-AS-f-05, que debe ser entregado junto a la solicitud de la prórroga. Ver anexo 2. Este documento es un listado, en donde se describe el tipo de documento que debe ser entregado para este requisito dependiendo de la naturaleza del medicamento. [Ref. 20].

3.5 Republica Dominicana

La República Dominicana es un país que se encuentra en la isla conocida como la española y ocupa más de dos tercios de esta. Este país es el segundo más grande del Caribe después de Cuba; limita al norte con el océano Atlántico, al sur con el mar Caribe, al este con el Canal de la Mona que lo separa de Puerto Rico y al oeste con la Republica de Haití. [Ref. 22].

En República Dominicana a través de la instancia administrativa técnico-legal que tiene por nombre Dirección General de Drogas y Farmacias se lleva a cabo la promoción de regulación y política farmacéutica, en los temas de medicamentos para uso humano; además esta dirección es la encargada de promover y coordinar la regulación de productos sanitarios. Por otro lado también es la responsable de hacer valer la aplicación de la Ley General de Salud y coordinar las propuestas regulatorias de productos sanitarios, cosméticos, productos de higiene personal y del hogar, así como de promover y coordinar la regulación de los productos comprendidos en el Reglamento 246-06. [Ref. 23].

De acuerdo a lo indicado en la Ley general de Salud 42-01, en términos de registros sanitarios se menciona lo siguiente: [Ref. 24].

CAPÍTULO II

DE LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y ALIMENTOS DE USO MÉDICO

Art. 114.- Corresponde a la Secretaría de Estado de Salud Pública de Asistencia Social (SESPAS):

Art. 115.- La autorización de los medicamentos se realizará mediante la evaluación y registro conferido por el Departamento de Drogas y Farmacias de la SESPAS. El registro sanitario y la evaluación de los productos farmacéuticos se harán de acuerdo con las normas, los requisitos y procedimientos que al efecto se establezcan. El proceso de autorización y registro deberá realizarse en el plazo de 60 a 90 días.

Párrafo I.- Toda solicitud de registro sanitario deberá ser recibida por la SESPAS, siempre y cuando cumpla con todos los requisitos exigidos para tales fines.

Párrafo II.- Una vez tramitada una solicitud de registro sanitario de un medicamento, por una empresa o industria farmacéutica nacional o extranjera, previo examen, aprobación y confirmación de la fórmula, la SESPAS expedirá el certificado de registro sanitario. La expedición o rechazo del certificado de registro deberá realizarse a más tardar a los noventa (90) días de que

se haya verificado el depósito de la solicitud de registro, debidamente completada. En ningún caso podrá procederse a la comercialización del producto, hasta tanto se obtenga el registro sanitario correspondiente.

Una vez expedido el registro sanitario, la SESPAS podrá cancelarlo en los casos en que se verifique el incumplimiento de algunas disposiciones legales o reglamentarias.

Conforme al capítulo II de la Ley no se menciona la documentación a entregar para la solicitud y renovación del registro sanitario, por lo que en el Reglamento 246-06, en materia de registro sanitario se tiene lo siguiente: [Ref. 25].

CAPITULO II

DEL REGISTRO Y CODIFICACION DE LOS MEDICAMENTOS

SECCION I

DE LA SOLICITUD DEL REGISTRO SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS Y SU DOCUMENTACION

Art. 22: Es obligatorio el registro, en la Dirección General de Drogas y Farmacias, de todos los medicamentos fabricados industrialmente. Este requisito es obligatorio y previo a la elaboración, fabricación, producción, importación, envase, almacenamiento, transportación, promoción y uso del medicamento en el país.

Art 24: Deberán presentarse a registro todos aquellos medicamentos que:

- a) Se incorporen por primera vez al mercado farmacéutico del país, en cuanto a su nombre y marca, composición cualitativa o cuantitativa, forma farmacéutica, indicaciones de laboratorio, fabricante y titular.
- b) Aun teniendo un principio activo que esté incluido en algún medicamento registrado en el país, se presente el medicamento al registro, con una fórmula farmacéutica, indicación o vía de administración

diferentes a aquellas que previamente habían sido establecidas.

Art. 29: A fin de que se pueda realizar la evaluación sanitaria del producto, las solicitudes para el registro de los medicamentos deberán ir acompañadas de los documentos, muestras y anexos siguientes:

- a) Documentación administrativa y legal
- b) Documentación de los medicamentos y de las materias primas.
- c) Documentación química, farmacéutica y biológica.
- d) Documentación toxicológica y farmacológica.
- e) Documentación clínica divulgada.

Art 31: En caso de que la especialidad farmacéutica a registrar se fabrica en el extranjero se requerirá en adición a los documentos y requisitos establecidos en los artículos anteriores, los siguientes documentos:

- a) Certificado de libre venta del medicamento en el país de fabricación excepto cuando se trate de medicamentos exclusivos de laboratorios y/o distribuidoras nacionales que sean maquiladas en el exterior.
- b) Certificado de buenas prácticas de manufactura del laboratorio fabricante de la especialidad, emitido por la autoridad sanitaria en el país de origen.

Art. 35: Respecto a la documentación química, farmacéutica y biológica. Todos los procedimientos analíticos estarán actualizados, de acuerdo a con los avances científicos en el momento de la presentación del registro. Los procedimientos deberán ser detallados y validados. La documentación constará de:

- a) Fórmula y composición declarada del medicamento, de los principios activos, excipientes, cubiertas y coberturas.
- b) Monografía que permita identificar la fórmula declarada y las propiedades de la misma.
- c) Métodos de fabricación con esquema, descripción de proceso y controles.
- d) Métodos de control de calidad realizados para procedimientos de fabricación de producto

- incluyendo las materias primas, los productos intermedios y de productos terminados.
- e) Especificaciones del envase primario y esquemas del mismo.
 - f) Periodo de validez y condiciones de conservación. Se adjuntarán los estudios de estabilidad del medicamento con su correspondiente certificación, cuando se requiera.
 - g) Método de preparación para su uso. Se definirá en el caso que se requiera.
 - h) Periodo de validez propuesto para el producto sin reconstituir y reconstituido, cuando proceda.
 - i) Metodología analítica del producto terminado, en original y firmado por el encargado de control de calidad.

La instancia regulatoria en República Dominicana, cuenta además con un documento anexo en donde se enlista cada requisito para el otorgamiento del registro sanitario, en el cual se divide de acuerdo a la documentación, ya sea legal, farmacéutica, química y biológica, etc. Anexo 3.

3.6 Cuba

Cuba, oficialmente conocida como República de Cuba, es un país insular del caribe, se encuentra en un pequeño archipiélago del mar de la Antillas, cuya forma gobierno es ser una república socialista.

Cuba es una isla rodeada por el mar de caribe, encontrándose al norte los Estados Unidos de América y las Bahamas, al oeste México, al sur las islas Caimán, y al sudeste la Isla La Española. [Ref. 26].

En Cuba mediante su Ministerio de Salud (MINSAP) que es el organismo rector del Sistema Nacional de Salud, se encarga de dirigir, ejecutar y controlar la política del Estado y del Gobierno en cuestiones de salud pública, así como el desarrollo de la industria médico-farmacéutica.

Del MINSAP se desprende el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), que es la autoridad Reguladora de Medicamentos de la República de Cuba y está encargado de promover y proteger la salud pública a través de un sistema regulador capaz de garantizar el acceso oportuno al mercado de productos con calidad, seguridad, eficacia e información veraz para su uso racional. Desarrolla las funciones básicas de control de acceso a laboratorios, registro de medicamentos e inspección de buenas prácticas de fabricación entre otras funciones como diagnosticar equipos y dispositivos médicos, ensayos clínicos, vigilancia post-comercialización, inspecciones de buenas prácticas, liberación de lotes y otorgamiento de licencias a establecimientos [Ref. 27].

Esta autoridad es la responsable de emitir la regulación concerniente a registros de medicamentos, y su ley 41 de 1983, Ley de la Salud Pública, en su SECCION SEXTA sobre el Registro Sanitario, en su ARTICULO 102 establece, que los productos medicamentosos, tanto nacionales como de importación, se ponen en circulación, previa inscripción en el Registro Sanitario del Ministerio de Salud Pública. [Ref. 28].

Así la regulación 61/2012 "Requisitos para el registro sanitario de medicamentos de uso humano" establece la documentación necesaria para este trámite, mediante los siguientes puntos descritos en dicho documento: [Ref. 29].

3.8. Para la solicitud ⁶ de Renovación del Registro Sanitario, que debe realizarse 150 días naturales antes del término de vigencia del mismo, deberá presentarse lo siguiente:

a) Formulario para la solicitud de renovación del Registro Sanitario, identificado con las siglas RRM, vigente. Disponible en la página WEB del CECMED.

⁶ Disponible en www.cecmed.cu

b) Un ejemplar del Expediente de Registro del producto que:

- Cumpla con los requisitos formales de la documentación establecidos en el Anexo del módulo 1 M (Información legal y administrativa). El cual se puede consultar en www.cecmecmed.cu.

- Contenga la información que se especifica en el Módulo 8 M, para las solicitudes de renovación del Registro Sanitario.

c) Información para elaborar el RCP (Resumen de las Características del Producto), de acuerdo a lo establecido en el Anexo del módulo 3 M, en caso que la información del aprobado y vigente se modifica.

Esta información debe presentarse en formato electrónico y utilizar un procesador de texto que pueda ser modificado.

La información del módulo 8M, que se menciona en los párrafos anteriores enfocándonos a la documentación química, de fabricación y de control es la siguiente:

REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Módulo 8 M

INFORMACIÓN A PRESENTAR PARA SOLICITAR LA
RENOVACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO.

8. La solicitud⁷ de renovación del Registro Sanitario del medicamento debe realizarse 150 días naturales antes del término de vigencia del mismo. Una vez vencido el Registro Sanitario no se aceptará la solicitud de renovación, debiendo tramitarse como una nueva inscripción.

⁷ Disponible en www.cecmecmed.cu

Para las solicitudes de trámites de Renovación del Registro Sanitario, debe presentarse la siguiente información:

8.2.2.2. Del medicamento:

a) Certificado de un Producto Farmacéutico (CPF), conforme el "Esquema de Certificación de la Calidad de la OMS para los productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional", emitido por las autoridades competentes del país origen del fabricante y oficializado (legalizado) en la Embajada de Cuba.

Su fecha de emisión no debe exceder de 2 años. En caso de que el país no este acogido el Esquema de Certificación de la Calidad de los Productos Farmacéuticos objeto de Comercio Internacional de la OMS, se acepta el Certificado de Libre Venta, en forma abreviada, CLV emitido por la autoridad competente del país origen y oficializado (legalizado) en la Embajada de Cuba. Su fecha de emisión no debe exceder de 2 años. Esta información es exclusivamente para los medicamentos de importación.

b) Certificado del Registro de Marca Comercial para los productos con nombres que no sean genéricos o denominaciones comunes internacionales, emitido, por la Oficina Cubana de la Propiedad Intelectual, en forma abreviada OCPI o la Oficina Mundial de la Propiedad Intelectual, en forma abreviada OMPI, en caso de que haya vencido el anteriormente entregado.

8.3. Información de calidad:

8.3.1. Para ingrediente(s) Farmacéutico(s) Activo(s):

8.3.1.1. Especificaciones de calidad:

a) Relacionar todos los índices y límites de aceptación con sus rangos de tolerancia, en forma de tabla e independientes de los métodos analíticos.

b) Declarar la referencia de calidad, si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante.

8.3.1.2. Métodos o técnicas de análisis:

a) En caso de responder a una farmacopea oficial adjuntar copia de la monografía específica.

b) En caso de farmacopeas no oficiales o métodos propios del fabricante adjuntar la descripción completa y detallada del método analítico.

8.3.2. Para producto terminado:

8.3.2.1. Descripción de la composición:

a) Se reflejará la composición cualitativa y cuantitativa del medicamento, por unidad posológica (de dosis), incluyendo el(los) IFA (Ingrediente Farmacéutico Activo), excipientes y otras materias primas que sin estar presentes en el producto terminado fueron utilizados en la fabricación del mismo, aclarando los que se pierden durante el proceso. Debe especificarse la función y referencia de calidad de cada sustancia en la formulación.

b) Esta información se brindará cumpliendo lo establecido en el Módulo 4 M, Información de calidad para producto terminado, apartado 4.3, incisos b, c, d y e.

8.3.2.2. Proceso de producción:

Debe presentarse la siguiente información, en caso de no haberse presentado en el trámite de inscripción en el Registro Sanitario:

a) Validación del Proceso: Se presentará información sobre validación y/o evaluación de los pasos críticos del proceso.

b) Consistencia de la producción: Se demostrará la consistencia de la producción mediante la presentación de los certificados de análisis con los resultados de los

ensayos de la comprobación de las especificaciones de calidad por el fabricante, de al menos 3 lotes industriales.

c) Reproceso: Se presentará una breve descripción y justificación de los reproceso, así como su validación, si procede.

8.3.2.3. Especificaciones de calidad:

a) Relacionar todos los índices físicos, químicos y microbiológicos y sus límites de aceptación con sus rangos de tolerancia, en forma de tabla e independientes de los métodos analíticos.

b) Declarar la referencia de calidad, si corresponde a una farmacopea o es propia del fabricante. c) En caso de ser diferente de la aprobada previamente se especificará, y justificará.

8.3.2.4. Métodos o técnicas de análisis:

a) En caso de responder a una farmacopea oficial adjuntar copia de la monografía específica.

b) En caso de farmacopeas no oficiales o métodos propios del fabricante adjuntar la descripción completa y detallada del método analítico.

8.3.2.5. Certificados de análisis:

a) Se adjuntará el certificado de análisis en concordancia con sus especificaciones y referencia de calidad el cual debe incluir la información siguiente: - Nombre del producto. - Identificación del lote. - Fecha y lugar de fabricación. - Índices de calidad físicos, químicos, biológicos y microbiológicos con sus límites y resultados. - Vencimiento, cuando proceda. - Fecha y lugar de análisis, firma y decisión de conformidad o no con las especificaciones. - Referencia bibliográfica.

b) Para trámites de registro se aceptarán copias de certificados obtenidos de páginas electrónicas, que incluyan la información declarada en el inciso anterior.

8.3.2.6. Estudios de estabilidad:

a) Se requiere la presentación de resultados de estudios de vida de estante (a largo plazo) exclusivamente, realizados con lotes industriales y en las condiciones de almacenamiento y sistema envase/cierre aprobados, para:

- Confirmar o ampliar el período de validez provisional aprobado en el Registro, cuando los resultados de los estudios de estabilidad acelerado y de vida de estante presentados para la inscripción, fueron obtenidos con lotes pilotos.

- Confirmar o ampliar el período de validez provisional aprobado en el Registro, cuando los resultados del estudio de vida de estante presentados para la inscripción, no cubrían dicho período.

b) Se requiere la presentación de resultados de estudios acelerados exclusivamente, realizados con lotes industriales o pilotos y en las condiciones de almacenamiento y sistema envase/cierre aprobados, cuando:

- El período de validez aprobado en el Registro se hizo sobre la base de resultados obtenidos con estudios de vida de estante (a largo plazo) exclusivamente.

c) Se requiere la presentación de resultados de estudios acelerados y de vida de estantes realizados con lotes industriales, en las condiciones de almacenamiento correspondiente a la Zona IV b y en el sistema envase/cierre aprobado, en los casos que proceda, cuando:

- En la inscripción del medicamento en el Registro Sanitario o durante la vigencia del mismo no se presentaron resultados de estudios de estabilidad realizados en las condiciones correspondientes a la Zona IV.

d) Si al medicamento se le ha aprobado el período de validez definitivo durante su inscripción o en la primera renovación del registro, basados en resultados de estudios de estabilidad acelerado y de vida de estante realizados con lotes industriales, no resulta necesario presentar en los trámites de renovación subsiguientes las informaciones requeridas en los incisos a y b.

e) Se requiere la presentación de resultados de la comprobación del cumplimiento de las especificaciones de calidad dentro del período de validez aprobado, obtenidos mediante el correspondiente programa de estudios de estabilidad en cursos.

Siendo esos los requisitos documentales para la renovación de registros sanitarios en Cuba [Ref. 29].

3.7 El Salvador

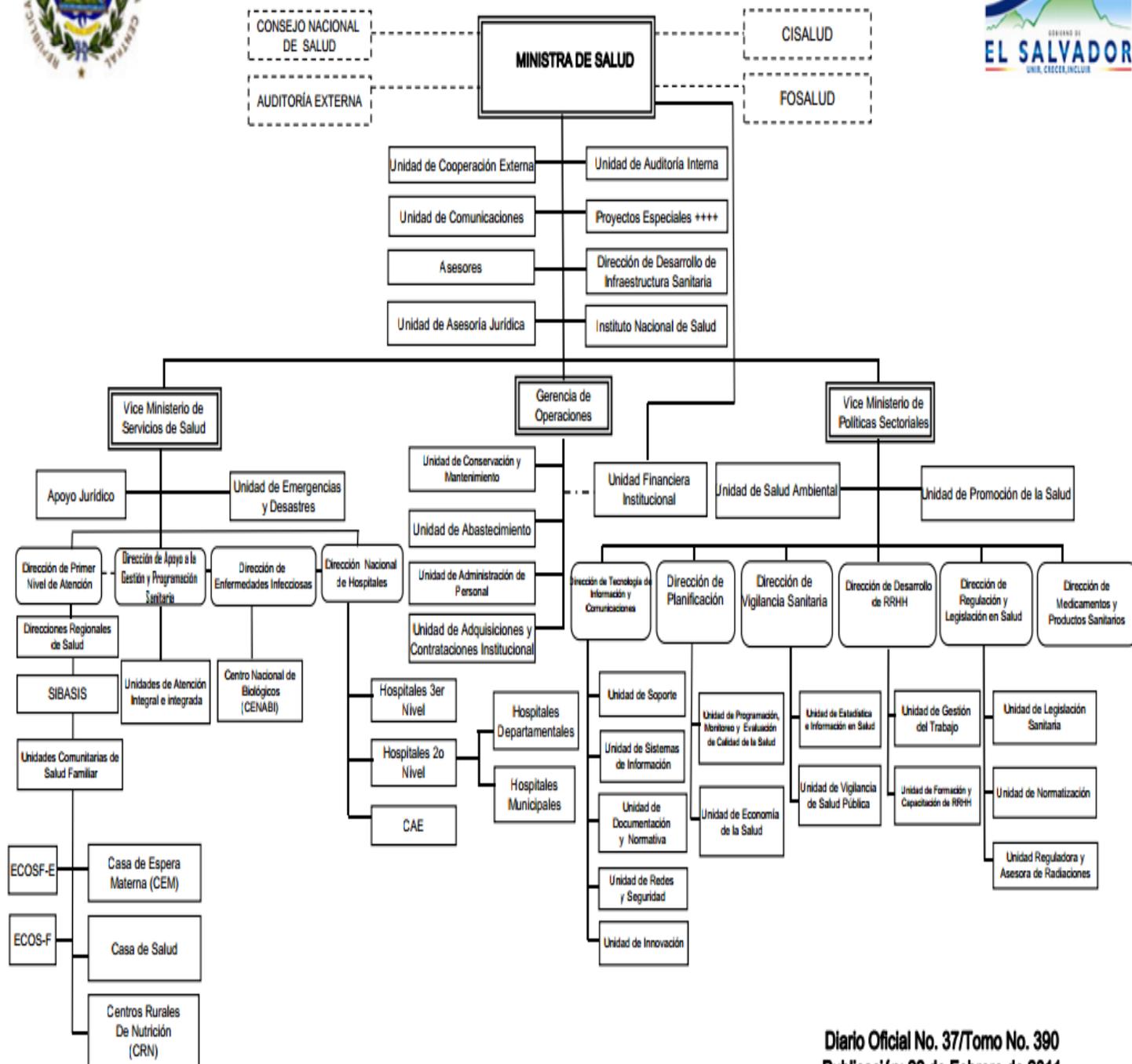
El Salvador, oficialmente conocido como Republica del El Salvador, es un país localizado en Centroamérica. Limita al norte y al oeste con Honduras, al sur con el océano pacifico y al oeste con Guatemala. [Ref.30].

El país de El Salvador, al igual que los demás países ubicados en Centroamérica son regidos en cuestiones de salubridad por el ministerio correspondiente, en este caso el Ministerio de Salud de El Salvador, es una instancia del estado rectora en materia_de salud que garantiza a los habitantes de la Republica de El Salvador la cobertura de servicios oportunos e integrales y así contribuir a una mejor calidad de vida.

El ministerio de salud de El Salvador está dividido de la siguiente manera:



Estructura Organizativa del Ministerio de Salud (MINSAL)



Diario Oficial No. 37/Tomo No. 390
Publicación: 22 de Febrero de 2011

Figura 4. Organización del Ministerio de Salud de El Salvador.

Con respecto a su legislación, el Salvador cuenta con su propia Ley de Medicamentos la cual indica lo siguiente respecto a los registros sanitarios [Ref. 31]:

TITULO III AUTORIZACIÓN Y REGISTRO

CAPITULO I

AUTORIZACIÓN Y REGISTRO

Autorización de medicamentos.

Art. 29.- 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

Registro

Art. 30.- La Dirección llevará un registro de medicamentos autorizados, el cual deberá ser público y actualizarse permanentemente.
Los requisitos para la obtención del registro serán consignados en su respectivo reglamento.

Denegación de la autorización

Art. 33.- La Dirección podrá negar la autorización para la comercialización de un medicamento por las siguientes razones:

- a) Cuando la relación beneficio-riesgo no sea favorable;
- b) Cuando no se justifique suficientemente la eficacia terapéutica;
- c) Cuando el medicamento no tenga la composición cualitativa y cuantitativa declarada o carezca de la calidad adecuada; y
- d) Cuando los datos e informaciones contenidos en la documentación de la solicitud de autorización sean

erróneos o incumplan la normativa de aplicación en la materia.

Validez de la autorización

Art. 34.- La autorización de medicamentos tendrá una duración de cinco años y debe renovarse, previa evaluación de los criterios mencionados en el artículo anterior.

Conforme a los párrafos de la Ley anterior, encontramos a la Dirección Nacional de Medicamentos, la cual es una entidad rectora, pública-autónoma y técnica; cuya finalidad es garantizar la institucionalidad que permita asegurar la accesibilidad, registro, calidad, disponibilidad, eficiencia y seguridad de los medicamentos y productos cosméticos para la población y propiciar el mejor precio para el usuario público y privado; así como su uso racional.

Y la cual está organizada de la siguiente manera:

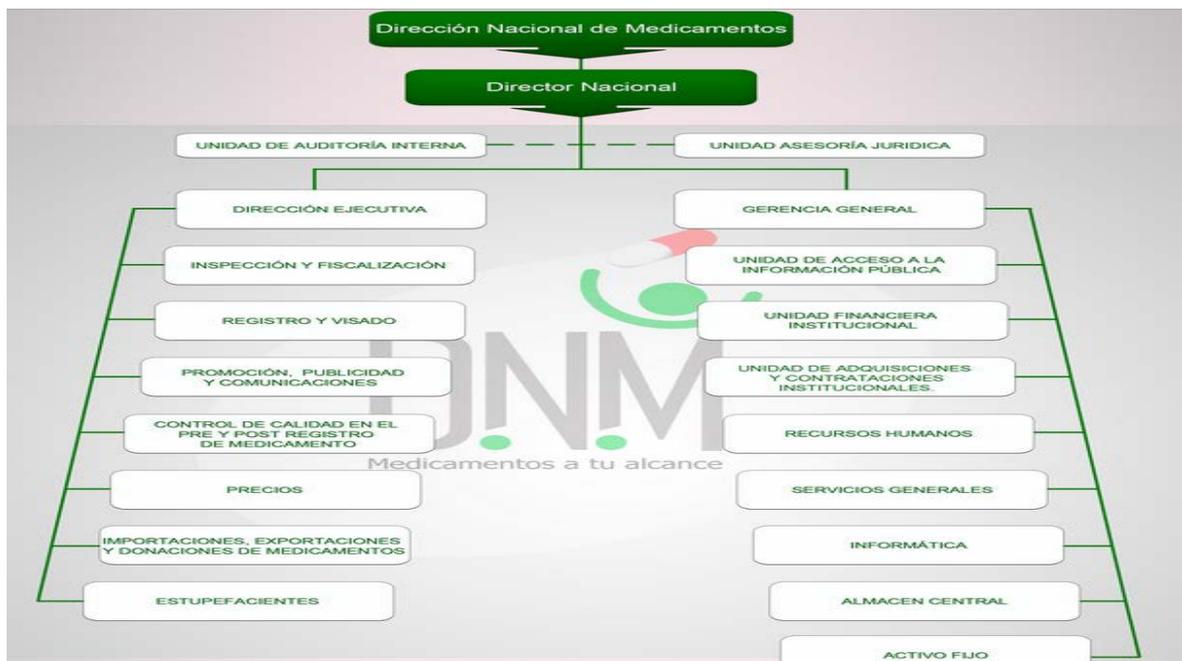


Figura 5. Dirección Nacional de Medicamentos El Salvador

La dirección a través del Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros indica los requisitos documentales para la obtención del registro [Ref. 32]:

Si un solicitante desea someter su trámite en la modalidad de Reconocimiento de registros sanitarios extranjeros y tiene en proceso el trámite de registro por la vía tradicional, podrá someterlo con la nueva modalidad siempre que presente una carta de desistimiento de su trámite anterior y solicite por escrito acogerse al Decreto ejecutivo N° 34 anexando la copia del registro extranjero según el literal a) de esta guía y cancele el derecho de inscripción según el nuevo proceso.

REQUISITOS

Presentar la solicitud⁸ con los requisitos y documentos establecidos en el Art. 20 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos:

a) Fotocopia simple del registro sanitario emitido por la autoridad de origen con una declaración jurada ante notario, suscrita por el representante legal o apoderado del Laboratorio titular de la especialidad farmacéutica, esta declaración deberá de estar impresa al reverso de la fotocopia del certificado de Registro presentado, así mismo se deberá hacer mención en ella si el producto se registrará con un nombre diferente al que tiene en el país de origen.

b) Formulario firmado por el solicitante del titular del registro sanitario de Productos Farmacéuticos. En caso de que actúe por medio de apoderado, se deberá presentar en original o copia certificada el poder que acredite su personería.

c) Poder o Nombramiento a favor del químico farmacéutico responsable del Producto Farmacéutico, en original o copia certificada, el cual deberá cumplir con las formalidades establecidas en la legislación y normativa correspondiente.

d) Certificado de Producto Farmacéutico, según lo establecido por la OMS. En caso que no se disponga de este certificado, se debe presentar:

⁸ Disponible en www.salud.gob.sv

i. Certificado de Libre Venta emitido por el país o región de origen.

En el caso de un origen compartido, se admitirá el CVL del país de procedencia, siempre y cuando el producto esté comercializado legalmente en dicho país.

ii. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de cada uno de los establecimientos que intervienen en la fabricación y acondicionamiento del producto, para la forma farmacéutica y tipo de producto específico a registrar, extendido por la Autoridad Reguladora del país o países en donde se lleva a cabo el proceso de fabricación.

En el caso de los laboratorios nacionales, se evaluará conforme a los registros de la Dirección.

e) Fórmula(s) cuali-cuantitativa(s) completas, firmadas en original por el titular o el fabricante.

En el caso que la fórmula cuali-cuantitativa completa se presente incorporada en el CVL, no será necesario presentar la fórmula en otro documento.

f) Certificado de análisis de producto terminado emitido por el laboratorio de control de calidad del fabricante, firmado en original y copia.

g) Estudio de Estabilidad para zona climática IV, firmado por el profesional responsable del estudio o por el profesional técnico designado por el titular.

h) Monografía química de los principios activos.

i) Proyecto de etiquetado del empaque primario y secundario, tal como se comercializará en el país.

El etiquetado debe cumplir el Reglamento Técnico Centroamericano: Productos farmacéuticos. Etiquetado de productos farmacéuticos para uso humano. RTCA 11.01.02:04. Resolución COMIECO LXI 275-2011.

j) Método de análisis del producto terminado validado.

k) Información técnica científica, adicional, cuando la autoridad reguladora lo requiera.

l) Ejemplar de inserto, prospecto o instructivo, cuando fuere procedente.

Éste es procedente cuando en el empaque primario o secundario no se incluya información con redacción acorde para el paciente como por ejemplo:

i. Especificaciones de preparación en el caso que fuere necesario.

ii. Interacciones farmacológicas

iii. Precauciones de uso en patologías específicas de base.

iii. Contraindicaciones

3.8 Honduras

Honduras es un país de América, ubicado en el extremo norte de Centroamérica, oficialmente su nombre es República de Honduras. Este país es un estado unitario, soberano e independiente y parte integrante de la gran nación Centroamericana. La república de Honduras está limitada al norte y al oeste por el mar Caribe y limita al sureste con la república de Nicaragua, al sur con la república de El Salvador y al oeste con la república de Guatemala [Ref. 33].

En cuestiones de salubridad cuenta con su propia secretaria de salud, en este caso no es llamado ministerio de salud, pero tiene las mismas funciones a pesar de tener un nombre diferente. Este organismo tiene como objeto fundamental formular, diseñar, controlar, dar seguimiento y evaluar las políticas, normas, planes y programas nacionales de salud ;ejercer la rectoría del sector; orientar los recursos del Sistema Nacional de Salud; así como promover, conducir y regular la construcción de entornos saludables y el mejoramiento de las condiciones de vida de la población, el desarrollo y

fortalecimiento de una cultura de la vida y salud, la generación de inteligencia en salud.[Ref. 34].

Honduras cuenta con su código de salud decreto número 65-91, el cual en aspectos de registro sanitario dice lo siguiente:

Artículo 144.- El registro sanitario de los productos farmacéuticos se hará de acuerdo con las normas y requisitos que al efecto establezcan los reglamentos.

Artículo 145.- Se reglamentará lo concerniente a:

- a) Control químico, biológico y organoléptico para garantía de la calidad de los medicamentos;
- b) El uso de materiales de empaque de los productos farmacéuticos;
- c) La seguridad de conservación del producto farmacéutico empacado;
- Ch) Los empaques destinados a la transportación, y;
- d) Cualquier otra medida destinada a la protección de la calidad.

Así mismo bajo la dirección general de regulación sanitaria de Honduras, la cual es la instancia técnico normativa responsable de la regulación en salud mediante el fortalecimiento de la desconcentración, descentralización y cumpliendo con los principios y valores institucionales, que contribuye a proteger la salud y el ambiente humano, para mejorar la calidad de vida de la población, la cual está organizada de la conforme a lo que se indica en la figura 6:

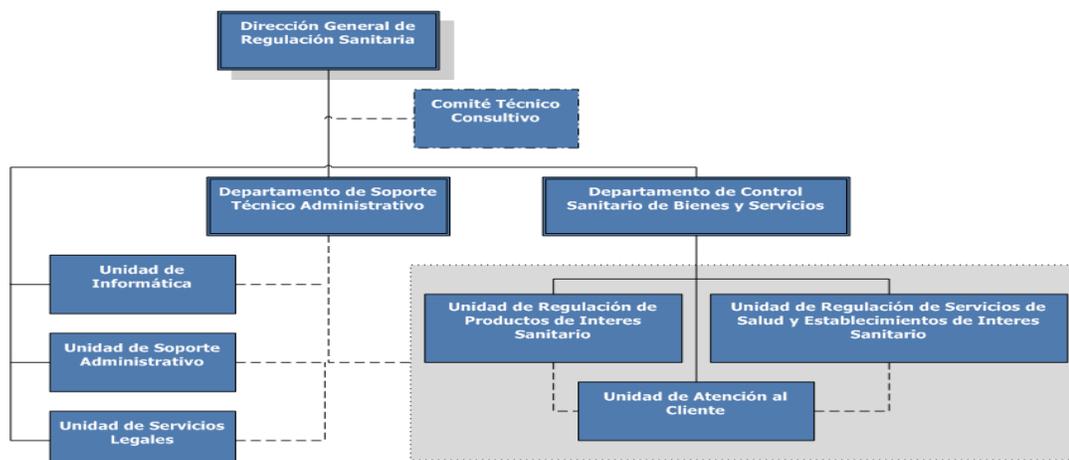


Figura 6. Organigrama de la Dirección General de Regulación Sanitaria.

La dirección general de regulación sanitaria mediante el Acuerdo número 06, en términos de registros sanitarios expresa lo siguiente: [Ref.35]

UNIDAD II

DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL REGISTRO SANITARIO

Artículo 146: Para obtener el registro sanitario, debe cumplir con los requisitos generales siguientes:

- 1) Presentar solicitud ⁹ con la suma que indique:
SE SOLICITA REGISTRO SANITARIO, con los siguientes datos:
 - a) Órgano al que se dirige: Dirección General de Regulación Sanitaria o Jefatura de Región Departamental de Salud, según corresponda.
 - b) Nombre y generales del propietario o representante legal del establecimiento y del apoderado legal.
 - c) Razón social o denominación de la Sociedad.
 - d) Dirección exacta del establecimiento, incluyendo teléfono, fax, correo electrónico.

⁹ Disponible en www.salud.gob.hn

e) Datos y clasificación del producto: Nombre comercial y/o nombre genérico, fabricante, tipo de producto, país de origen y/o fabricación y número de Licencia Sanitaria del establecimiento que lo fabrica o lo comercializa, cuando el producto sea de origen nacional.

f) Tipo de empaque o envase primario y secundario.

g) Forma o presentación comercial.

i) Lugar y fecha.

j) Firma del solicitante.

k) A esta solicitud adherir un timbre de L. 50.00 por producto.

2.- Etiquetas / empaques primario y secundario o su proyecto que contenga información de acuerdo a la norma técnica de etiquetado vigente.

3.- Muestras del producto en cantidad de acuerdo a norma técnica.

Requisitos específicos:

II.- Los productos farmacéuticos, requieren además la información técnica siguiente:

a) Formula Cualitativa y Cuantitativa completa, firmada y sellada por el Químico Farmacéutico responsable. (Original).

b) Presentación (es) comercial (es).

c) Método general de elaboración

d) Monografía del producto.

f) Estudios clínicos fase III del producto (para moléculas nuevas en el mercado)

g) Especificaciones técnicas del producto.

- h) Justificación de la presentación comercial y de la forma farmacéutica, en base a la dosis y duración del tratamiento.
- i) Estándares o patrones internacionales.
- j) Método analítico validado por el laboratorio fabricante cuando el producto no es farmacopeico.
- k) Certificado de control de calidad del principio activo y producto terminado.
- l) Documento que acredite la relación comercial entre el titular y el fabricante de los productos, cuando estos sean diferentes.
- m) Estudio de estabilidad, conforme a norma establecida.
- n) Inserto obligatorio o su proyecto en productos de venta libre, cuando la información requerida no se encuentra en el envase / empaque primario o secundario, conforme a norma de etiquetado vigente.
- o) Certificado de Libre Venta en el país de origen o certificado de producto farmacéutico tipo OMS.
- p) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (en el caso de que no se adjunte al certificado de libre venta, exportación o documento equivalente) en donde conste que el laboratorio este sujeto a inspecciones periódicas por el ente regulador correspondiente.

UNIDAD VII

DE LA RENOVACIÓN DE LA LICENCIA Y REGISTRO SANITARIO

Artículo 166: Para la renovación de la licencia Sanitaria de los Establecimientos y registro sanitario de los productos, se debe solicitar ante la Dirección General competente o Jefatura de Región de Salud Departamental, a través del representante legal o del apoderado legal, dentro de los tres (3) meses para la

licencia sanitaria de los establecimientos y cinco (5) meses para registro sanitario de los productos, previo a la fecha de su vencimiento. Podrá haber renovación extemporánea hasta seis (6) meses posteriores a la fecha de vencimiento de la licencia o registro sanitario, pagando los derechos al registro, además de una multa, cuyo valor no deberá ser menor al costo del registro sanitario. En cualquiera de los casos debe presentar declaración jurada autenticada donde manifieste que mantiene las condiciones originales bajo la cual le fue otorgado.

En caso contrario deberá efectuar nuevamente el trámite, señalado en los Artículos 130 y 146 según el caso.

En todo caso, sea renovación o nuevo trámite, conservará el número de licencia o registro sanitario original.

Así mismo, se cuenta con un listado de revisión de la documentación el cual debe ser entregado al momento de realizar el trámite. Anexo 4.

3.9 Nicaragua

Nicaragua es un país ubicado en una región que se conoce como el Istmo de Centroamérica, y delimita sus fronteras al norte con Honduras y al sur con Costa Rica. Nicaragua es una república democrática, participativa y representativa. Al igual que la mayoría de los países de Centroamérica su idioma oficial es el español. [Ref.36]

En cuestiones de salubridad cuenta con su ministerio de salud, el cual tiene como objeto ser un sistema de salud que atiende a los nicaragüenses según sus necesidades y garantiza el acceso gratuito y universal a los servicios de salud, promueve en la población prácticas y estilos de vida saludables que contribuyen a mejorar la calidad y esperanza de vida y los esfuerzos

nacionales para mejorar el desarrollo humano. La autoridad anterior está organizada conforme a la figura siguiente [Ref. 37]:

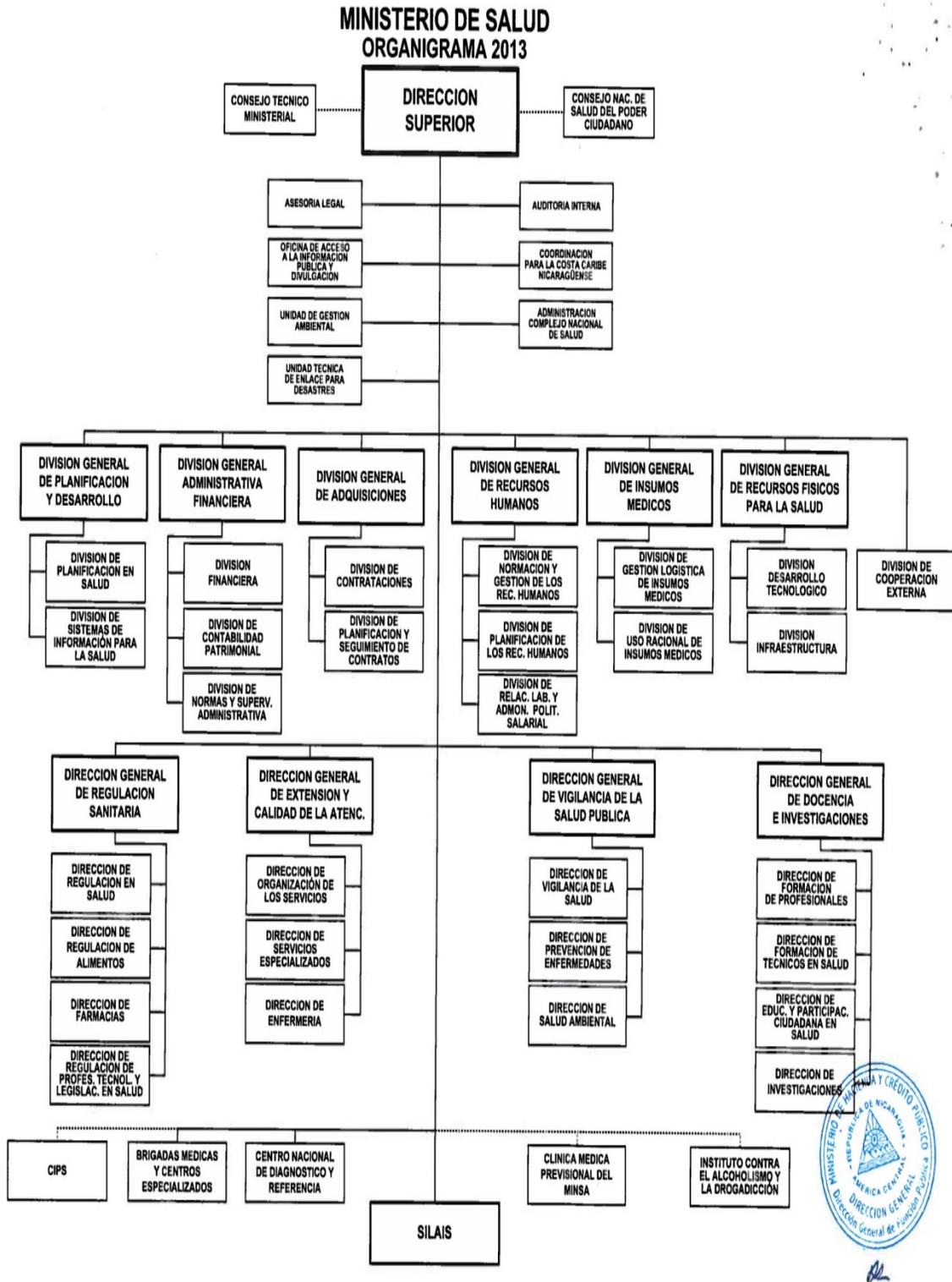


Figura 7. Organigrama ministerio de salud Nicaragua

Derivada es esta instancia se tiene a la Dirección General de Regulación Sanitaria, la cual a su vez cuenta con una dirección en Farmacia, al cual expide la Ley No. 292 de Medicamento y Farmacias, en donde expresa lo siguiente en torno al registro de medicamentos: [Ref. 38]

CAPITULO II

DEL REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Arto 8. Los laboratorios, importadores o distribuidores solo podrán vender medicamentos a las farmacias legalmente autorizadas por el Ministerio de Salud a través de la instancia correspondiente. Se exceptúan los productos de libre venta, los que podrán venderse a los puestos de venta de medicamentos. El Ministerio de Salud elaborará las listas de los productos de libre venta.

Arto.11 El Ministerio de Salud a través de la dependencia correspondiente, certificará el registro de todo medicamento, una vez que se haya practicado la inscripción, evaluación y certificación de calidad en el Departamento de Registro Sanitario, cuyas funciones y atribuciones se establecerán en el Reglamento respectivo.

Arto.13 Para solicitar el registro sanitario de medicamentos el interesado deberá en su solicitud¹⁰ al menos la siguiente información:

- a. Nombre genérico y comercial del producto.
- b. Marca de fábrica o constancia de trámite de la misma.
- c. Certificado de calidad de producto farmacéutico en el país de origen.
- d. Número de registro sanitario en el país de origen.
- e. Certificado de Calidad de materia prima.

¹⁰ Disponible en www.minsa.gob.ni

- f. Certificado de análisis de producto terminado.
- g. Estudios de Estabilidad de producto.
- h. Estudio Clínicos.
- i. Farmacología del producto.
- j. Formula cuali-cuantitativa y estructural.
- k. Especificación del producto terminado.
- l. Nombre y poder del representante legal.

Arto. 14 El Reglamento de la presente Ley establecerá el procedimiento para el registro sanitario de los medicamentos nacionales y extranjeros que se destinen para el consumo en el país o para la exportación, así como el procedimiento y los aranceles de inscripción y análisis del control de calidad.

Derivado de esta Ley, se encuentra el reglamento de la ley No 292, Ley de Medicamentos y Farmacias, para expresar lo siguiente [Ref. 39]:

CAPITULO IV

REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Artículo 10.- Se entiende por registro sanitario el procedimiento por el cuál un producto farmacéutico pasa por una estricta evaluación farmacológica, farmacéutica y legal previo a la autorización de su distribución y/o comercialización.

Artículo 11.- Los medicamentos con registro sanitario, serán importados por cualquier persona natural o jurídica, con representación legal registrada en la división de farmacia del ministerio de salud.

Artículo 14.- El registro sanitario será otorgado a través de cualquier persona natural o jurídica

acreditada ante la división de farmacia, siendo el registro sanitario propiedad del laboratorio productor, no se constituye en documento de propiedad exclusiva de la empresa que los tramitó.

Artículo 22.- Además de los requisitos establecidos en el Arto.13 de la Ley, los solicitantes de Registro Sanitario deberán especificar y acompañar a la solicitud la información legal, farmacéutica y farmacológica siguiente:

La Evaluación Legal comprende la siguiente información:

- 1) Nombre Genérico del Producto denominación común internacional.
- 2) Nombre Comercial del Producto detallándose además, forma farmacéutica y concentración por unidad de dosificación.

La Evaluación Farmacéutica comprende la siguiente información:

- 1) Nombre Químico y Fórmula Químico Estructural.
- 2) Fórmula Cualitativa Cuantitativa Completa.

Adjuntar documento donde debe anotarse en primer lugar el principio activo y a continuación todas las otras sustancias incluidas en la formulación. La composición cuantitativa debe expresarse por unidad de presentación del producto y suscrita por el profesional responsable.

- 1) Tipo de Envase y Contenido.
- 2) Especificar cantidad del producto en el envase, así mismo el material de que está constituido el envase primario y secundario.
- 3) Fecha de Elaboración y Expiración del Producto.
- 4) Indicar fecha exacta de fabricación y vencimiento del producto.

- 5) Certificado de Calidad del Producto Terminado.
- 6) Detalle del resultado de las pruebas físico.-químicas, microbiológicas y biológicas según corresponda, que caracterizan a un lote de producto determinado.
- 7) Indicación clara del nombre, firma y sello en original de la persona responsable.
- 8) Certificado de Calidad de Materia Prima.
- 9) Detallar especificaciones, resultados de análisis, y métodos debidamente respaldados por la firma del responsable.
- 10) Método de Fabricación.
- 11) Detallar todas las operaciones que intervienen en la producción de un medicamento: elaboración, mezcla, formulación, empaque y etiquetado.
- 12) Metodología Analítica. Este documento debe detallar lo siguiente:
 - 12.1) Fórmula Cualitativa Cuantitativa completa.
 - 12.2) Si la forma farmacéutica es de acción retardada o prolongada, deberán declararse estas condiciones y el método para comprobarlas.
 - 12.3) Descripción de la forma farmacéutica, que deberá incluir: En el caso de tabletas, comprimidos, grageas y cápsulas especificar dimensión, color, olor, peso, inscripciones y/o grabados. En el caso de soluciones, jarabes, suspensiones, emulsiones, inyectables, cremas, ungüentos, etc. deberá especificar: Densidad, viscosidad, Ph, color, olor, volumen, forma farmacéutica, tipo de envase.
 - 12.4) Prueba de identificaciones del o los principios activos del producto terminado.
 - 12.5) Envío del o de los estándares de referencias y cepas en los casos pertinentes.

12.6) Ensayos de desintegración y/o disolución en el caso de tabletas, grageas, cápsulas; como también ensayos de esterilidad y pirógenos en los casos pertinentes.

12.7) Método de valoración del o los principios activos en el producto terminado.

12.8) Indicación del período de eficacia, condiciones propuestas de almacenamiento y número de lote.

12.9) Estudios de Estabilidad.

Se debe enviar el reporte de estabilidad en papel membretado de la compañía, con la firma del responsable de acuerdo a las condiciones de nuestra zona climática, con la siguiente información:

Información General del Producto:

1. Nombre del fármaco y/o del medicamento.
2. Forma farmacéutica y concentración.
3. Formulación.
4. Composición, tipo y tamaño del sistema de envase.- cierre.

Información sobre Especificaciones y Métodos Analíticos.

1. Características físicas, químicas y microbiológicas.
2. Metodología utilizada para cada parámetro medido.
3. Información de la linealidad, precisión, exactitud, reproducibilidad, especificidad y robustez del método analítico.

Nicaragua a su vez maneja un listado de verificación para la entrega de la documentación por parte de los representantes legales de la empresa ante el ministerio de salud. [Ref. 38]

3.10 Costa Rica

Costa Rica, denominado oficialmente como República de Costa Rica, es un país de Centroamérica; limita al norte con la república de Nicaragua y al sur con la República de Panamá. Sus costas son bañadas al este por el mar Caribe y al Oeste por el mar Pacifico [Ref. 40].

Costa Rica cuenta con su ministerio de salud costarricense el cual tiene como objetivos incrementar las habilidades y las capacidades de la población en general y de los actores clave en específico, hacia la incorporación de estilos de vida saludable y al desarrollo de los determinantes positivos de la salud así como dirigir y conducir a los actores sociales que intervienen en el proceso de la producción social de la salud, orientando sus acciones hacia la protección y el mejoramiento constante del nivel de salud de la población con equidad.[Ref. 41].

Mediante el ministerio de salud se lleva a cabo la inscripción y renovación de los medicamentos conforme a los estatus que marca su Ley General de Salud N° 5395 la cual marca que [Ref.42]:

Artículo 112: Toda persona física o jurídica sólo podrá importar, fabricar, manipular, comerciar o usar medicamentos registrados en el Ministerio y cuyo registro haya satisfecho las exigencias reglamentarias, en especial las relativas a: la naturaleza y cantidad de la información requerida sobre el medicamento o producto sometido a registro; la entrega de muestras necesarias para practicar los análisis que haya menester, a las pertinentes al nombre con que se identificará el producto; al contenido de la rotulación; al tipo de envases o envolturas que se usarán y al pago de las tasas que indique el arancel pertinente.

ARTÍCULO 113.- El registro de todo medicamento se hará ante el Ministerio donde se practicará la inscripción cuando proceda según las disposiciones reglamentarias

correspondientes. Dicha inscripción estará a cargo de un Organismo Técnico cuya integración y funciones serán determinadas por la Ley Orgánica del Ministerio y el Reglamento respectivo.

ARTÍCULO 114.- El registro de todo medicamento durará cinco años, salvo que las infracciones en la elaboración, comercio o uso en que haya incurrido su titular, o experiencias demostrativas de que el productor es inseguro o ineficaz en los términos en que fue autorizado y registrado, hagan procedente su cancelación o la modificación que corresponda.

Derivada de la Ley General de Salud, se tiene el Reglamento de inscripción, control, importación y publicidad de Medicamentos N° 28466-S, el cual en materia de renovación para el registro sanitario indica lo siguiente:

27.1.1. El expediente de solicitud de registro deberá cumplir el siguiente formato:

Los originales de los documentos aportados deberán ser presentados en un fólter que elaborará el solicitante, el cual deberá contar con una prensa adecuada al grosor de la documentación, con las hojas debidamente numeradas o foliadas iniciando dicha numeración en la última página del mismo (de atrás hacia adelante). El orden del expediente es el que se menciona a continuación, cada documento deberá presentarse con divisiones o portadas que indiquen su contenido:

- a) Formulario de solicitud¹¹ de registro sanitario.
- b) Índice.
- c) Poder a favor del representante legal. Si el documento es otorgado en el extranjero, éste debe ser legalizado.
- d) Monografía.

¹¹ Disponible en www.ministeriodesalud.go.cr

- e) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.
- f) Certificado de Libre Venta o Certificado de Producto Farmacéutico tipo OMS.
- g) Fórmula cuantitativa y cualitativa completa del producto farmacéutico.
- h) Métodos de análisis.
- i) Validación de métodos de análisis.
- j) Especificaciones de calidad del producto farmacéutico.
- k) Estabilidad.
- l) Equivalencia terapéutica, si aplica.
- m) Contrato de fabricación a terceros, si aplica.
- n) Boleta oficial del comprobante de pago del derecho de trámite, registro y control sanitario.
- ñ) Etiquetado o proyectos de etiquetado.
- o) Información relativa a seguridad y eficacia, si aplica.
- p) Declaración jurada emitida ante notario público sobre patentes de producto o de procedimiento relacionadas con el producto a registrar.
- q) Declaración jurada emitida ante notario público e información sobre los datos de prueba, de acuerdo con el artículo 27.2.17 del presente Reglamento.

Artículo 34.- La renovación del registro deberá gestionarse antes de su vencimiento, debiendo cumplir con el formato indicado en el párrafo primero del artículo 27.1.1 y presentar los siguientes documentos:

34.1. Formulario de Solicitud de registro sanitario. Se debe utilizar el Formulario de solicitud de registro sanitario oficial y vigente, indicando todos los datos

que se solicitan, a máquina, sin correcciones, borrones o tachaduras.

34.2. Poder a favor del representante legal en el cual el titular del medicamento faculta a una persona física para llevar a cabo las gestiones administrativas y judiciales en relación al objetivo del presente Reglamento y de cualquier otra normativa conexas. Este requisito debe presentarse si no consta el documento vigente en los archivos del Ministerio.

34.3. Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de todos los laboratorios que participan en el proceso de fabricación del producto farmacéutico.

34.4. Certificado de Libre Venta.

34.5. Declaración jurada del Laboratorio Fabricante o del titular de que no ha variado la fórmula cualitativa y cuantitativa del medicamento (siempre y cuando dicha fórmula esté conforme a lo establecido en el numeral 27.2.6. del presente Reglamento) ni el etiquetado, desde la última modificación aprobada. Alternativamente se acepta el documento original de la fórmula cualitativa y cuantitativa del producto farmacéutico, siguiendo lo establecido en el numeral 27.2.6. Del presente Reglamento y del etiquetado con que se aprobó el registro anterior. En caso de que el producto no se haya comercializado en el país, se aceptará que para el etiquetado se presente una copia del proyecto de las artes.

34.6. Reporte del Estudio de estabilidad, con su índice y su asignación numérica correspondiente (según la normativa de estabilidad vigente y únicamente para productos que en anteriores registros sanitarios o renovaciones, no lo hayan presentado).

34.7. Equivalencia terapéutica. Documentación sobre equivalencia terapéutica, si aplica según la normativa específica vigente y si aún no ha sido presentada para el o los trámites de registros sanitarios previos.

34.8. Certificación del contrato de fabricación por terceros. Este documento se solicitará si no ha sido presentado para el o los trámites de registro previos.

Para este trámite como lo marca el reglamento, también cuenta con varios documentos más que deben de ser entregados junto con la solicitud de renovación de medicamentos, como las declaraciones juradas sobre los estudios de estabilidad y sobre la fórmula cuali-cuantitativa. [Ref. 43].

3.11 Panamá

La República de Panamá es un país ubicado en el extremo sureste de América Central. Panamá limita al norte con el mar Caribe; al sur con el Océano Pacífico, al este, con la República de Colombia y al oeste, con la República de Costa Rica. Está localizado en el istmo que une a Sudamérica con América Central. [Ref. 44].

Al igual que todos los países de América Central, en cuestiones de salubridad cuenta con su propio ministerio de salud, el cual tiene como objetivo garantizar a toda la población, con enfoque de género, el acceso a la atención integral, a través de servicios públicos de salud, humanizados en todos sus niveles de intervención, basados en la estrategia de atención primaria, y el desarrollo de las funciones de rectoría, gestión y transformación, privilegiando la equidad, la eficiencia y la calidad.

Derivado del ministerio de salud se desprende la Dirección Nacional de Farmacias y Drogas la cual tiene como funciones vigilar que los medicamentos y otros productos para la salud humana, cumplan con los estándares de calidad establecidos en las normas y reglamentos sanitarios nacionales e internacionales vigentes, así como garantizar que los medicamentos y otros productos para la salud humana sean seguros y eficaces por medio del registro sanitario, vigilancia y control permanente dentro de la República de Panamá. [Ref. 45].

Panamá cuenta con una ley sobre Medicamentos y otros productos para la salud humana que regula el manejo de la fabricación, importación, distribución

y el registro sanitario de medicamentos terminados, el cual en este ámbito indica lo siguiente [Ref. 46]:

Capítulo II

Registro Sanitario

Art. 20. (Obligatoriedad).

Los productos amparados por esta Ley requieren de la obtención de un Registro Sanitario para su manejo general, salvo las excepciones previstas en la ley.

Art. 25. (Obtención del Registro).

Los requisitos básicos para obtener el Registro Sanitario son:

1. Solicitud ¹² mediante abogado.
2. Método de análisis.
3. Certificado de análisis.
4. Certificado de Libre Venta emitido por la autoridad de salud del país de procedencia o a tipo Organización Mundial de la Salud.
5. Certificado de buenas prácticas de fabricación del laboratorio, expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
6. Estudios clínicos (para productos innovadores, nuevas indicaciones y aquellos que reglamente la Autoridad de Salud).
7. Etiquetas y envases.
8. Monografía del producto por registrar.
9. Muestras.
10. Fórmula cualicuantitativa.

¹² Disponible en www.minsa.gob.pa

11. Estudios de estabilidad para los productos que lo soliciten por primera vez.
12. Especificaciones del producto terminado.
13. Control previo.
14. Patrones analíticos cuando se requieran.
15. Refrendo de un farmacéutico idóneo, que puede ser el regente.
16. Refrendo del Colegio Nacional de Farmacéuticos.

La autoridad sanitaria, por conducto de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, queda facultada para realizar los cambios que sean necesarios en los requisitos para obtener el Registro Sanitario, a fin de adecuarlos a los convenios y acuerdos internacionales que suscriba la República de Panamá.

Art. 28. (Documentación en Español).

Toda documentación que se presente, para la obtención del Registro Sanitario debe estar en español o debidamente traducida por un traductor público autorizado. En cuanto a los estudios clínicos, se aceptarán en el idioma inglés y su resumen debe ser presentado obligatoriamente en español.

Art. 36. (Reglamentación al Registro Sanitario).

La solicitud, obtención y renovación del Registro Sanitario de los productos regulados por esta Ley, serán reglamentadas por la Autoridad de Salud.

Art. 41. (Vigencia del Registro para Medicamentos). El Registro Sanitario se otorga con una vigencia de cinco años y podrá ser renovable al final de cada período, previa solicitud. Durante el período de renovación, el producto podrá importarse, comercializarse y venderse libremente, siempre que se haya presentado la solicitud de renovación con los requisitos correspondientes conforme al artículo 25 de esta Ley,

tres meses antes del vencimiento del registro, como mínimo.

Siendo la documentación anterior, marcada en sus leyes y reglamentos la solicitada para obtener la renovación o prórroga del registro sanitario.

Una vez visto y mencionado todo lo relacionado con las normativas de cada país, cabe mencionar que entre cada uno de los países abordados no existe mucha información acerca de la estructura de sus ministerios de salud, con esto no quiere decir que no exista pero tal vez no esté al alcance la población.

4. MÉTODO

Para saber de dónde obtener la información así como la documentación química, de fabricación y de control en una industria farmacéutica transnacional, se revisaron los procedimientos normalizados de operación (PNO) de la empresa, así como una investigación en campo con cada una de las áreas involucradas.

Después de la investigación realizada, se describen cada una de las áreas involucradas así como cada documento generado por estas.

El área de Tecnología de la Producción es el área encargada de desarrollar e implementar los procesos de fabricación de los productos de la empresa, también desarrolla las formulaciones y el tamaño de los lotes, es la encargada de emitir la documentación correspondiente a la descripción y composición del producto terminado, donde explican de manera breve la descripción del producto y su composición cualitativa y cuantitativa. Además de ser los encargados de elaborar la documentación correspondiente a la descripción del proceso de fabricación y sus controles en proceso durante los procesos de fabricación y acondicionamiento. [Ref. 47]

Tecnología de la Producción también se encarga de elaborar la documentación correspondiente a la fórmula del lote, documento donde se indica la composición cualitativa y cuantitativa para un tamaño de lote comercial, a su

vez también elabora los procedimientos maestros de fabricación y de acondicionamiento. [Ref. 47].

Por otro lado se encuentra el área de Tecnología de Empaque, un área conjunta a la de Tecnología de la Producción, es la encargada de desarrollar, mejorar los materiales de empaque e implementar los procesos de acondicionamiento y/o empaque para nuevos productos, desde el empaque primario hasta el empaque terciario, para que pueda considerarse producto terminado, así como a la transferencia de nuevos productos a la planta de manufactura. Dado su conocimiento en este tema, son los encargados de proveer los documentos referentes a la descripción del sistema contenedor/cierre, el cual contiene una descripción detallada de los componentes utilizados en el empaque tanto primario como secundario del producto.

Una de las áreas responsables de la emisión de documentación CMC, es el área Control de Calidad, la cual es responsable de desarrollar métodos analíticos y que todas las pruebas y análisis necesarios para evaluar las materias primas, material de empaque y producto terminado, y que estas evaluaciones se lleven a cabo en instalaciones adecuadas, con personal calificado, instrumentos calibrados y mediante análisis aprobados, para asegurar que todos los resultados son confiables y exactos. A su vez a través del área de estabilidad es responsable de desarrollar y ejecutar los protocolos de estabilidad requeridos por la autoridad sanitaria para las diferentes zonas climáticas, con fines de registro, comprobar fechas de caducidad, cambios de formulación, etc. [Ref. 48].

Estas áreas son las responsables de emitir documentos como las prescripciones de análisis para materia prima y producto terminado, con su respectiva validación, las cuales contienen una descripción detallada de los métodos de análisis que deben ser efectuados para el análisis del producto. Mientras que el área de estabilidad emite el reporte de los estudios de estabilidad de los

productos, documento que contiene en su interior los resultados del comportamiento de los productos expuestos a ciertas condiciones climáticas, así como la descomposición de los mismos.

El área de sistemas de calidad, mediante el departamento de documentación CMC, es la encargada de administrar, controlar y resguardar toda la documentación relacionada con las buenas prácticas de fabricación y así como tener el control de los documentos maestros como lo indica la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. El personal de documentación CMC, es quien se encarga de recibir toda la documentación generada por las áreas antes mencionadas para que esta sea resguardada conforme a la NOM y a los PNO internos de la empresa.

De acuerdo a lo anterior podemos elaborar una lista donde se identifica al área responsable de emitir cada uno de éstos.

| Documento | Área Responsable |
|--|-----------------------------|
| Composición y descripción del producto terminado | Tecnología de la Producción |
| Formula por lote | Tecnología de la Producción |
| Descripción del proceso de manufactura y controles en proceso | Tecnología de la Producción |
| Proceso de validación | Validación |
| Procedimiento de acondicionamiento | Tecnología de Empaque |
| Descripción del sistema contenedor/cierre | Tecnología de Empaque |
| Especificaciones del sistema contenedor/cierre | Tecnología de Empaque |
| Certificados de análisis para excipientes | Control de Calidad |
| Especificaciones del producto terminado/materia prima/material de empaque | Control de Calidad |
| Procedimiento analítico del fármaco/excipientes y producto terminado/Validación del método | Control de Calidad |
| Reporte de Estabilidad | Control de Calidad |

Tabla 2. Documentación/área generadora.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Recabando toda la información, tanto por las áreas como por lo descrito en cada una de las legislaciones de Centroamérica, se puede definir la documentación CMC requerida para realizar el trámite de la renovación del registro sanitario, y los requisitos que esta documentación debe de contener para poder ser entregada al departamento de asuntos regulatorios, encargado de realizar los trámites de renovación en una industria farmacéutica transnacional.

En la siguiente tabla se hace una comparación de la documentación CMC solicitados por cada país de Centroamérica para la realización del trámite de renovación:

| PAISES CENTROAMÉRICA | | | | | | | | |
|---|-----------|-------------|-----------|----------|------------|----------|----------------------|----------|
| DOCUMENTACION | GUATEMALA | EL SALVADOR | NICARAGUA | HONDURAS | COSTA RICA | PANAMA | REPUBLICA DOMINICANA | CUBA |
| DOCUMENTOS CMC SOLICITADOS | | | | | | | | |
| Formula cuali-cuantitativa | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |
| Orden de fabricación | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |
| Descripción y composición del producto terminado | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |
| Nomenclatura y estructura | NA | NA | Entregar | NA | Entregar | NA | NA | Entregar |
| Especificación del fármaco | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |
| Procedimiento Analítico del fármaco | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |
| Validación del procedimiento analítico para el fármaco | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Entregar |
| Fabricación del medicamento | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Entregar |
| Formular por lote | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Entregar |
| Procedimiento de Manufactura | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |
| Procedimiento de Acondicionamiento | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |
| Especificaciones de los excipientes | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Entregar | Entregar |
| Procedimiento Analítico para excipientes | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Entregar | Entregar |
| Certificados analíticos de los excipientes de lotes recientes | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |
| Especificaciones para producto terminado | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |
| Procedimiento analítico para producto terminado | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |
| Validación del procedimiento analítico para PT | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |
| Descripción del sistema contenedor cierre | NA | NA | NA | NA | NA | Entregar | NA | Entregar |
| Especificaciones del sistema contenedor cierre | NA | NA | NA | NA | NA | Entregar | NA | Entregar |
| Certificados de análisis del sistema contenedor cierre | NA | NA | NA | NA | NA | NA | NA | Entregar |
| Estudios de estabilidad zona climática IV | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar | Entregar |

Tabla 3. Documentación CMC solicitada por cada uno de los países de Centroamérica.

El formato de los documentos CMC debe cumplir con los requerimientos de los formatos CTD (por sus siglas en inglés Common Technical Document).

Ejemplificando algunos de los documentos anteriores, se hace una breve explicación de la información que debe contener.

1. "Formula cuali-cuantitativa"

Este documento contiene una breve descripción del producto y la composición cualitativa y cuantitativa del producto. El documento debe contener por ejemplo las siguientes secciones:

Sección 1. Descripción del Producto

Indicar el nombre del producto con base en su nombre genérico y forma farmacéutica.

Describir la apariencia física, la cual debe ser la misma que la prescripción de análisis.

Indicar cantidad de Ingrediente Activo por dosis.

Puede indicarse la vía de administración si esta ayuda a describir con mayor claridad el producto.

El nombre y descripción del producto debe ser equivalente en todos los documentos que indiquen dicha descripción.

Si el producto está provisto de un dispositivo empleado para su administración, dicho dispositivo se debe incluir en la descripción del producto.

Si el producto incluye un diluyente para reconstituir, este debe ser indicado en la descripción del producto.

Sección 2. Composición

La composición del producto debe presentarse en forma de tabla como se ilustra a continuación. Esta tabla puede ser adaptada a las necesidades específicas de cada producto.

Tabla 1 Tabletas Hipotéticas, 100 mg

| Componente | Unidades y/o porcentaje en la formulación | Función | Referencia a Estándares |
|-----------------------------|--|----------------|--------------------------------|
| Principio (s) Activo (s) | * | | |
| Otros componentes | | | |

*equivalente a xx µg de Principio Activo Base.

Indicar todos los ingredientes usados en la fabricación del producto, sean parte o no del producto terminado, por ejemplo solventes de granulación, gas nitrógeno, propelentes, materiales empleados en el ajuste de pH, etc.

El nombre del principio activo debe indicar la sustancia real a utilizar, por ejemplo: si el principio activo es un hidrato o una sal, éste debe ser indicado como hidrato o sal. Cuando el principio activo o excipiente es micronizado, se deberá indicar en el nombre del ingrediente.

La composición cuantitativa debe ser consistente con las especificaciones del producto tomando en consideración el número de decimales y las unidades. Cuando se considere conveniente se pueden utilizar diferentes unidades para los diferentes ingredientes, dependiendo de la cantidad que deba dispensarse.

En la tabla de composición del producto se debe describir brevemente la función de cada ingrediente dentro de la formulación.

Para cada componente debe indicarse el grado de calidad o especificación de referencia. Para ingredientes descritos en farmacopeas se deberán escribir las

siguientes abreviaturas, United States (USP), National Formulary (NF), European (Ph. Eur.), Japanese (JP), German (DAB), British (BP), Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

2. "Fórmula por lote"

Este documento provee la composición del producto considerando el tamaño de lote comercial y debe contener las siguientes secciones:

Sección 1. Fórmula por lote

La fórmula por lote debe ser una lista cualitativa y cuantitativa completa de los componentes empleados en la fabricación de un lote de tamaño comercial. El tamaño de lote debe indicarse en kilogramos y en número de unidades de la forma farmacéutica.

Todos los ingredientes utilizados en la fabricación deben indicarse en la fórmula por lote, incluyendo solventes de granulación eliminados durante el proceso, ácidos/bases para ajuste de pH, gases inertes, etc.

Se debe indicar si la cantidad de un principio activo es ajustada con base en los resultados de análisis o si la cantidad de un excipiente es ajustada modificando la cantidad de otro excipiente.

Tabla 1. Ejemplo de fórmula por lote

| Componentes | kg por lote (tamaño de lote) |
|-----------------------------------|------------------------------|
| Núcleo | |
| Principio Activo [*] | |
| Excipiente x | |
| Excipiente z | |
| Agua Purificada ^{***} | |
| Tamaño total del lote (peso seco) | |

| | |
|-----------------------------|--|
| Solución de Recubrimiento** | |
| Colorante | |
| Agua Purificada*** | |

* Cantidad teórica del principio activo con base en la potencia del 100%. La cantidad actual puede variar dependiendo de la potencia del activo.

** Cantidad que incluye un 5% de exceso de solución de recubrimiento considerando las pérdidas durante la fabricación. El exceso debe ser ajustado considerando la eficiencia del equipo utilizado para el recubrimiento.

*** Solvente usado durante la fabricación, no es parte del producto final.

3. “Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso”

Este documento proporciona el proceso de fabricación (diagrama de flujo y descripción del proceso) del producto, incluyendo equipo y controles en proceso. El documento debe contener como mínimo los valores numéricos e intervalos para las etapas y parámetros críticos del proceso.

Sección 1. Diagrama de flujo

Incluir un diagrama de flujo así como la descripción del proceso de fabricación, incluyendo el equipo utilizado y los controles en proceso.

Cuando aplique, incluir los tiempos máximos entre cada etapa del proceso y entre el final del proceso e inicio de acondicionamiento. Cuando se requieran controles ambientales específicos, tales como temperatura, humedad relativa etc., se deben indicar en el diagrama de flujo.

Sección 2. Descripción narrativa del proceso de fabricación

Describir el proceso de fabricación de manera narrativa conforme lo descrito en el diagrama de flujo. Indicar al menos los parámetros de las etapas críticas del proceso e indicar los controles ambientales especiales.

Para procesos de acondicionamiento comunes (por ejemplo frascos, blisters), la descripción del proceso de acondicionamiento se debe indicar en el documento “Procedimiento de acondicionamiento”.

Si se propone el uso de un equipo y/o proceso alternativo en producción el documento deberá describir las alternativas propuestas.

Sección 3. Controles en proceso durante la fabricación

Enlistar los controles en proceso necesarios durante la fabricación, incluyendo el criterio de aceptación. El procedimiento analítico se debe describir en este documento en términos generales (ejemplo HPLC). La información de muestreo también se indica en términos generales, p. ej. "Inicio, medio y fin", "periodo de tiempo durante el proceso", etc.

4. "Procedimiento de Acondicionamiento"

Este documento describe brevemente el proceso de acondicionamiento del producto, incluyendo los controles en proceso durante el acondicionamiento, así como la metodología utilizada.

El proceso de acondicionamiento debe ser descrito para componentes de empaque primario y si es necesario, para componentes de empaque secundario se debe describir solo en aquellos casos donde el empaque secundario provee alguna protección adicional al principio activo. Asimismo se debe incluir en la descripción del proceso de empaque cualquier componente de empaque asociado, por ejemplo, gotero, aplicador para aerosoles, etc.

Este documento contiene las siguientes secciones:

Sección 1. Diagrama de Flujo

Realizar un diagrama de flujo si la operación de empaque es muy compleja, sin embargo, para procesos convencionales o sencillos, es suficiente con la descripción narrativa del proceso.

Sección 2. Descripción del Proceso de Acondicionamiento

Describir el proceso de acondicionamiento detallando las etapas críticas del proceso que afecten directamente la calidad del producto.

Durante la descripción del proceso se deben identificar en términos generales los equipos empleados durante el acondicionamiento y cualquier control ambiental necesario.

Sección 3. Controles en proceso durante el Acondicionamiento

Indicar los controles que apliquen durante el proceso de acondicionamiento, así como también el tipo de metodología y especificaciones.

Una parte importante en los controles de acondicionamiento debe ser la prueba de integridad del sistema de empaque del producto, por ejemplo, cuando el sistema de empaque es blister, se debe asegurar que se ha realizado un sellado apropiado.

5. “Especificaciones del producto terminado”

El propósito de este documento es presentar en un formato de tabulado las especificaciones del producto terminado.

Este documento debe contener el nombre del producto terminado o nomenclatura del mismo y se debe presentar de la siguiente manera: INN o INN modificado, forma farmacéutica y dosis.

El documento puede ser creado en diferentes variantes para dar cabida a las diferencias en el pliego del fármaco necesaria para los diferentes países. La necesidad de que las diferentes variantes de los países y/o regiones específicas deben ser consideradas de forma individual para cada país.

Si se utiliza una fuente compendial de un país diferente, a continuación, el documento podría hacer referencia a los compendios. Una agencia regulatoria puede requerir los datos de validación para justificar la equivalencia con el procedimiento compendial nacional.

Los criterios de aceptación para el ensayo deben ser listados como porcentaje de la demanda de la etiqueta.

Aunque puede haber un número de procedimiento analítico asociado con algunas pruebas, puede haber casos en los que no exista un procedimiento formal a disposición (por ejemplo, prueba de apariencia visual).

Las especificaciones pueden ser presentadas en forma de tabla.

Tabla 1. Especificación <Nombre del producto terminado>

| Prueba | Procedimiento Analítico | Criterios de aceptación |
|---|--|--------------------------------|
| <Nombre de la prueba> | <Número de procedimiento> | <Criterio> |
| <Nombre de la prueba> <Nombre de la prueba alternativa> (Procedimiento alterno) | <Número de procedimiento > <Número de procedimiento para la prueba alterna> | <Criterio> |
| <Nombre de la prueba> ¹ | <Número de procedimiento> | <Criterio> |

Siendo estas algunas de las características que deben tener estos documentos.

Los documentos que serán entregados, todos deben estar firmados en su primera página por el responsable sanitario, ya que con su firma se valida que los documentos son auténticos y que son copia fiel del original.

Conforme a la investigación realizada, la documentación CMC es elaborada y entregada por las áreas antes mencionadas, esto se debe a que los expertos de cada área deben ser los responsables de emitir dicha documentación, para así disminuir el error que pudiera generarse y entregar información confiable. Además en la industria farmacéutica se tienen ciertos lineamientos para que esto ocurra, es por eso que se rige mediante procedimientos normalizados de

operación, en donde se indican las instrucciones y condiciones que deben de seguirse para no caer en algún incumplimiento en las buenas prácticas de fabricación. Pero no solo eso, sino que al realizar el armado del Dossier de sometimiento se revisa que se encuentre completo y cumpla con las buenas prácticas de fabricación conforme a la normatividad vigente tanto de México como de Centroamérica.

De acuerdo con los resultados obtenidos y a la bibliografía consultada se puede observar que cada país que conforma Centroamérica, tienen en su mayoría los mismos requerimientos documentales CMC para la renovación del registro sanitario, a excepción de República Dominicana y Cuba, entre estos dos últimos sus requerimientos son mayores, ya que de acuerdo a la tabla anterior se hace evidente esta diferencia esto tal vez debido a la propia legislación de cada uno de ellos con respecto a los demás países de Centroamérica, con respecto a Cuba podemos explicar esta diferencia ya que Cuba al tener uno de los sistemas de salud más estrictos y confiables en todo el mundo, es lógico observar que sus requisitos para el registro y renovación de los registros de medicamentos que entran a su territorio deben de cumplir con cierta expectativa. A pesar de que todos los países que conforman Centroamérica y Cuba pertenecen a la Organización Panamericana de la Salud, Cuba y República Dominicana no están incluidas dentro del comité técnico de reglamentación centroamericano, por lo tanto los requisitos que solicitan estos países no han sido estandarizados con respecto a los demás, sin embargo esto también se debe a que entre algunos países no existen tratados internacionales de libre comercio, esto podría explicar porque algunos de los países piden más requisitos documentales que otros; sin tomar en cuenta que las leyes de cada país son exclusivas y no necesariamente deben de ser iguales a las demás a pesar de que se encuentren en la misma zona geográfica, puesta que cada país es independiente y soberano.

Por su parte México, su legislación es muy vaga en cuanto se refiere a documentación CMC para la renovación del registro sanitario, dado que no se indica explícitamente que documentación debe ser entregada a la autoridad sanitaria para obtener dicha prórroga, simplemente se indican requisitos pero estos no pertenecen a documentación CMC, tales como copia del registro sanitario, y los pagos correspondientes.

En términos generales la regulación mexicana deja que desear con respecto a las regulaciones de los países que se trataron en el trabajo, ya que al ser un país con una infraestructura mucho mejor, no sea capaz de realizar una legislación lo suficientemente clara y explicar cuáles son los requisitos documentales para seguir manteniendo los medicamentos en el mercado, sino que la regulación al ser tan vaga lo deja al entendimiento y a la experiencia del personal que se dedica a estos trámites. Siendo una oportunidad de mejora para las futuras legislaciones que se emitan en el país.

En términos generales se puede indicar que los objetivos planteados en este trabajo se alcanzaron satisfactoriamente, dado que se pueden diferenciar los requisitos documentales solicitados por los países en cuestión, además este trabajo puede facilitar el entendimiento de lo que es la documentación que se genera dentro de la industria farmacéutica y con qué fines se elabora cada documento.

Las áreas encargadas de la generación de la documentación, tienen un gran impacto en entregar documentación completa y revisada por ellos como expertos, dado que una anomalía o discrepancia en algún dato, tabla o información pondría en cuestionamiento la veracidad del documento así como de la credibilidad de la misma empresa.

Por otro lado, el conocer toda esta documentación así como preparar el paquete documental de sometimiento (Dossier) como parte del área de sistemas de calidad es muy importante, dado que en la empresa esta es el área intermediaria entre asuntos regulatorios y las demás áreas que conforman a la industria encargadas de generar algún documento que puede

ser ocupado para sometimiento, es por eso que si estos requisitos los conocen perfectamente estas dos áreas puede facilitarse el proceso del armado del dossier, y así como el sometimiento ante la autoridad.

6.0 CONCLUSIONES

- La normatividad de México como de Centroamérica, a pesar de ser diferentes, tienen cierta consistencia en cuanto a la documentación requerida para el registro de un medicamento, esta consistencia puede ser explicada dado que están ubicados en una región global muy similar, dado que México y la región de América citada intentan que su normatividad este lo más homologada posible con organismos internacionales tales como FDA e ICH.
- Dentro de una industria farmacéutica internacional, existen áreas generadoras de la documentación CMC, dado que cada área es responsable de esta generación impuesta por los procedimientos normalizados de operación, además que el personal de dichas áreas son expertas en los procesos y es necesario que ellas elaboren los documentos que a cada uno le competen.
- La documentación química, de fabricación y de control es una documentación de vital importancia para que un producto pueda existir, dado que en esta documentación es donde se demuestra y evidencian todas las propiedades de un medicamento, desde su composición química, su forma de elaboración paso por paso, su análisis desde el fármaco hasta su análisis como producto terminado; así como, la demostración de su vida de anaquel a determinadas condiciones.
- La documentación CMC como es definida por la organismos internacionales, es muy importante dado que esta es la documentación que forma parte del Dossier de sometimiento, tanto para la obtención del registro sanitario como para la renovación, y este debe ser

entregado por el área de asuntos regulatorios en los ministerios de salud y/o en la COFEPRIS de acuerdo a la legislación vigente de cada entidad regulatoria para la realización de este trámite.

- La homologación de la documentación CMC requerida para la renovación del registro sanitario, es un punto que los países deben de trabajar en conjunto, siendo que México y los países de Centroamérica pertenecen a la Organización Panamericana de la Salud facilitaría los tramites entre los países para poder importar y exportar medicamentos, a pesar de que esto ocurre hoy en día; existen dificultades tales como la entrega en tiempo de los documentos que bien pueden retrasar la obtención de la prórroga del registro sanitario y por lo tanto ausencia del medicamento en el mercado.

7.0 BIBLIOGRAFIA

1. **DOF 03-03-2014**. Diario Oficial de la Federación. LEY GENERAL DE SALUD. México: s.n., 02 de 02 del 2014. (Disponible en línea mediante el sistema de búsqueda de la página <http://dof.gob.mx>).
2. **DOF 04-03-2014**. Diario Oficial de la Federación. REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD. México: s.n., 14 de 02 del 2013. (Disponible en línea mediante el sistema de búsqueda de la página <http://dof.gob.mx>).
3. **COFEPRIS**. ATRIBUCIONES, FUNCIONES Y CARACTERISTICAS DE LA COFEPRIS. 05 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: <http://www.cofepris.gob.mx/cofepris/Paginas/AtribucionesFuncionesYCaracteristicas.aspx>)

4. **DOF 05-03-2014**. Diario Oficial de la Federación. LEY GENERAL DE SALUD. México: s.n., 02 de 02 del 2014. (Disponible en línea mediante el sistema de búsqueda de la página <http://dof.gob.mx>).
5. **COFEPRIS.PAGO DE DERECHOS**. 06 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: <http://www.cofepris.gob.mx/TyS/Paginas/Pago-de-Derechos.aspx>).
6. **DOF 04-03-2014**. Diario Oficial de la Federación. REGLAMENTO DE INSUMOS PARA LA SALUD. México: s.n., 14 de 02 del 2013. (Disponible en línea mediante el sistema de búsqueda de la página <http://dof.gob.mx>).
7. **COFEPRIS.FORMATOS**. 06 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: <http://www.cofepris.gob.mx/TyS/Paginas/Formatos.aspx>).
8. **FDA.DRUGS. CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROLS (CMC)**. 07 del 03 del 2014. (Disponible en línea a través de la página: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064979.htm>).
9. **ICH**. CTD (Common Technical Document). 10 del 03 del 2014. (Disponible en línea a través de: <http://www.ich.org/products/ctd.html>).
10. **FDA.DRUGS.GUIDANCE FOR INDUSTRY**. 08 del 03 del 2014. (Disponible en línea de la página: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070630.pdf>)
11. **ICH.M4Q(R1): QUALITY**. 10 del 03 del 2014. (Disponible en línea a través de: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf).

12. **FDA.DRUGS.GUIDANCE FOR INDUSTRY.** 08 del 03 del 2014. (Disponible en línea de la página: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070630.pdf>)
13. **ICH.** M4Q(R1): QUALITY. 10 del 03 del 2014. (Disponible en línea a través de: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/CTD/M4_R1_Quality/M4Q_R1_.pdf).
14. **DOF 13-03-2014.** Diario Oficial de la Federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. México: s.n., 11 de 03 del 2014. (Disponible en línea mediante el sistema de búsqueda de la página <http://dof.gob.mx>).
15. **FDA.DRUGS.GUIDANCE FOR INDUSTRY.** 08 del 03 del 2014. (Disponible en línea de la página: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070630.pdf>)
16. **ICH.QUALITY GUIDELINES: STABILITY Q1A(R2).** 12 del 03 del 2014. (Disponible en línea a través de: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf).
17. **DOF 13-03-2014.** Diario Oficial de la Federación. NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2005, Estabilidad de fármacos y medicamentos (modifica a la NOM-073-SSA1-1993, Estabilidad de medicamentos, publicada el 3 de agosto de 1996). México: s.n., 13 de 03 del 2014.

(Disponible en línea mediante el sistema de búsqueda de la página <http://dof.gob.mx>).

18. **ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA.** CENTRAL AMERICA. 14 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: <http://global.britannica.com/EBchecked/topic/102196/Central-America>).
19. **ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA.** GUATEMALA. 14 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: <http://global.britannica.com/EBchecked/topic/701217/Guatemala>).
20. **DEPARTAMENTO DE REGULACION Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y AFINES.** FUNCIONES. 14 del 03 del 2014. (Disponible en línea: <http://www.medicamentos.com.gt/>).
21. **NORMA TECNICA 27-2010.** RENOVACION DEL REGISTRO SANITARIO. 15 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: <http://www.medicamentos.com.gt/index.php/legislacion-vigente/normas-tecnicas>).
22. **ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA.** DOMINICAN REPUBLIC. 15 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: <http://global.britannica.com/EBchecked/topic/168728/Dominican-Republic>)
23. **DIRECCION GENERAL DE DROGAS Y FARMACIAS.** 15 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: http://www.drogasyfarmacias.gov.do/index.php?option=com_content&view=article&id=136&Itemid=427).

24. **DIRECCION GENERAL DE DROGAS Y FARMACIAS.** LEY GENERAL DE SALUD 42-01. 15 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: <http://www.drogasyfarmacias.gov.do/legislacion/ley-42-01.pdf>).
25. **DECRETO 246-06.** 16 del 03 del 2014. (Disponible en línea a través de la página: <http://www.drogasyfarmacias.gov.do/legislacion/decreto246-06.pdf>).
26. **ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA.**CUBA. 16 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: <http://global.britannica.com/EBchecked/topic/145542/Cuba>).
27. **CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MEDICOS.** 16 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: <http://www.cecmmed.sld.cu/>).
28. **LEY 41. LEY DE SALUD PÚBLICA.** 13 de Julio de 1983. (Disponible en línea en: <http://www.cecmmed.sld.cu/Docs/RegFarm/DRA/DispGen/Res/Ley-41-83.pdf>).
29. **REGULACION 61/2012.** REQUISITOS PARA EL REGISTRO SANITARIO DE MEDIACMENTOS DE USO HUMANO. (Disponible en línea mediante el sistema de búsqueda de <http://www.cecmmed.sld.cu/>).
30. **ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA.** EL SALVADOR. 17 del 03 del 2014. (Disponible en línea en: <http://global.britannica.com/EBchecked/topic/181798/El-Salvador>).
31. **MINISTERIO DE SALUD DEL SALVADOR.** ESTRUCTURA. 17 de 03 del 2014. (Disponible en línea en: <https://www.salud.gob.sv/>).

32. **DIARIO OFICIAL. LEY DE MEDICAMENTOS.** 17 del 03 del 2014.
(Disponible en línea mediante el sistema de búsqueda en:
<https://www.salud.gob.sv>).
33. **ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA. HONDURAS.** 18 del 03 del 2014.
(Disponible en línea en:
<http://global.britannica.com/EBchecked/topic/270769/Honduras>).
34. **SECRETARIA DE SALUD HONDURAS.** 18 del 03 del 2014. (Disponible en línea <http://www.salud.gob.hn/>).
35. **DIRECCION GENERAL DE REGULACION SANITARIA.** 18 del 03 del 2014. (Disponible en línea mediante: <http://www.dgrs.gob.hn>)
36. **ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA. NICARAGUA.** 19 del 03 del 2014.
(Disponible en línea en:
<http://global.britannica.com/EBchecked/topic/413855/Nicaragua>).
37. **MINISTERIO DE SALUD NICARAGUA.** 19 DEL 03 DEL 2014.
(Disponible en línea en: <http://www.minsa.gob.ni/>).
38. **LEY No 292 DE MEDICAMENTOS Y FARMACIAS.** 19 del 03 del 2014.
(Disponible en línea en:
<http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Dirección-General-de-Regulación-Sanitaria/Dirección-de-Farmacia/Leyes/Ley-No.-292-Ley-De-Medicamentos-Y-Farmacias/>).
39. **REGLAMENTO DE LA LEY No 292.** 19 del 03 del 2014 (Disponible en línea en: <http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Dirección-General-de-Regulación-Sanitaria/Dirección-de-Farmacia/Leyes/Ley-No.-292-Ley-De-Medicamentos-Y-Farmacias/>).

40. **ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA.** COSTA RICA. 21 del 03 del 2014.
(Disponible en línea en:
<http://global.britannica.com/EBchecked/topic/139528/Costa-Rica>).
41. **MINISTERIO DE SALUD COSTA RICA.** 21 del 03 del 2014.
(Disponible en línea en: <http://www.ministeriodesalud.go.cr/>).
42. **LEY GENERAL DE SALUD 5395.** 21 del 03 del 2014. (Disponible mediante el sistema de búsqueda de la página:
<http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/centro-de-informacion/legislacion-sanitaria>).
43. **REGLAMENTO DE INSCRIPCION, CONTROL, IMPORTACION Y PUBLICIDAD DE MEDICAMENTOS NO. 28466-S.** 22 del 03 del 2014.
(Disponible en línea en:
<http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/normativas-medicamentos-ms>).
44. **ENCYCLOPAEDIA BRITANNICA.** PANAMÁ. 24 del 03 del 2014.
(Disponible en línea en:
<http://global.britannica.com/EBchecked/topic/440722/Panama>).
45. **MINISTERIO DE SALUD PANAMÁ.** INSTITUCIÓN. 24 del 03 del 2014.
(Disponible en línea mediante: <http://www.minsa.gob.pa/>).
46. **LEY 1 DEL 10 DE ENERO DEL 2001. "SOBRE MEDICAMENTOS Y OTROS PRODUCTOS PARA LA SALUD"**. 24 del 03 del 2014. (Disponible en línea mediante el sistema de búsqueda en:
<http://www.asamblea.gob.pa>).

47. **039-PNO-57-00997** "DOCUMENTOS DE MANUFACTURA PARA EL REGISTRO"-VIGENTE.
48. **039-PNO-00-00007** "DEFINICION DE RESPONSABILIDADES DEL AREA DE OPERACIONES DE CALIDAD" –VIGENTE.

8.0 GLOSARIO

CLV: Certificado de Libre Venta.

CMC: Chemistry, Manufacturing and Control.

COFEPRIS: Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios.

CTD: Common Technical Document.

FDA: Food and Drugs Administration.

ICH: International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceutical for Human Use.

MBR: Master Batch Record (Procedimiento Maestro de Fabricación).

MPR: Master Packaging Record (Procedimiento Maestro de Acondicionamiento).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PNO: Procedimiento Normalizado de Operación.

SSA: Secretaria de Salud.

TS: Testing Specification (Especificación de análisis).

ANEXO I

México

Color asignado: Verde claro

| DOCUMENTACIÓN / INFORMACIÓN | FOLIO EN QUE SE ENCUENTRA |
|---|---------------------------|
| SECCIÓN I. INFORMACIÓN ADMINISTRATIVA | |
| 1.1. Comprobante de pago de derechos | |
| 1.2. Fotocopia del Registro Sanitario | |
| SECCIÓN II. BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA | |
| 2.1. TIPO DE PRUEBA(seleccione): <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> A(3) <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C | |
| 2.1.1. Tamaño de partícula | |
| 2.1.2. Orden de producción de los lotes de prueba | |
| 2.1.3. Certificado analítico del medicamento de referencia y de prueba | |
| 2.1.4. Perfiles de disolución | |
| 2.1.5. Validación del método analítico | |
| 2.1.6. Resultados y conclusiones del estudio | |
| 2.1.7. Medicamento de referencia: Oficio de autorización o Carta firmada por el responsable sanitario donde indique que es el autorizado como referencia | |
| SECCIÓN III. Etiquetas en uso o artes | |
| 3.1. Etiquetas en uso o artes e Instructivo previamente autorizado | |
| 3.2. Información para prescribir amplia previamente autorizado | |
| 3.3. Información para prescribir reducida previamente autorizado | |
| SECCIÓN IV. FARMACOVIGILANCIA | |
| 4.1. Acuses de recibo de los reportes periódicos de seguridad (RPS) del producto entregado al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNF) | |
| 4.2. Acuse de recibo del informe de seguridad en México por el CNF. | |
| 4.3. Acuse de recibo de los reportes de seguridad en estudio clínico por el CNF (Si aplica) | |
| SECCIÓN V. INFORMACIÓN LEGAL | |
| 5.1. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del (os) fármaco (s) | |
| 5.2. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del medicamento. | |
| 5.3. Certificado de buenas prácticas de fabricación del (os) establecimiento (s) fabricante (s) del diluyente (si aplica) | |
| 5.4. Documento que acredite a un representante legal con domicilio en México (para medicamentos de fabricación extranjera). | |
| 5.5. Licencia sanitaria | |
| 5.6. Aviso de responsable sanitario | |
| 5.7. Información del distribuidor* (a) | |
| 5.8. Información de los acondicionadores * (La licencia debe tener autorizada la línea de fabricación correspondiente cuando sea acondicionador primario) | |
| 5.9. Respuesta de cumplimiento a las notas al calce u observaciones al registro. | |

*Cuando sea diferente del fabricante del medicamento y se encuentre previamente autorizado.

(a) Licencia o aviso de funcionamiento, aviso de maquila, cuando aplique, donde indique la razón social y domicilio completo del establecimiento que funcione como acondicionador o distribuidor del medicamento.

Anexo II

Guatemala



Solicitud de renovación del Registro Sanitario de referencia de productos farmacéuticos

LLENAR EL FORMULARIO A MAQUINA O EN FORMA ELECTRONICA SIN TACHONES NI CORRECCIONES. NO DEJAR ESPACIOS EN BLANCO

7. DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD (PRESENTARLOS EN ESPAÑOL)

| No | Documentación* | Renovación | | | | | Folio |
|----|---|--------------------------|---------------|---------------------|---------------------|-----------|-------|
| | | Esp. Farm | Suplemento | Oficinales | Homeopáticos | Biológico | |
| 1 | Comprobante de pago por derecho de trámite (Ver F-CC-L-001). | X | X | X | X | X | |
| 2 | Solicitud F-AS-f-05 firmada y sellada por el profesional responsable. | X | X | X | X | X | |
| 3 | Fórmula cuali-cuantitativa por unidad posológica y en unidades internacionales, firmada por el profesional responsable del laboratorio fabricante. | X | X | X | X | X | |
| 4 | Copia simple y legible de la certificación de registro sanitario anterior. | X | X | X | X | X | |
| 5 | Si es importado: Certificado original de productos farmacéuticos del país de origen emitido por la autoridad competente (Tipo OMS) o certificado de libre venta vigente. | X | X | X | X | X | |
| 6 | Especificaciones del producto terminado en papel membretado de la empresa y firmado por el responsable. | X | X | X | X | X | |
| 7 | Metodología validada del producto, de acuerdo con el reglamento vigente. | X | X | | | | |
| 8 | Etiquetado del empaque primario y secundario, original. | X | X | X | X | X | |
| 9 | Inserto o prospecto (cuando lo contenga el producto). | X | X | | X | X | |
| 10 | Si el titular de la solicitud es nacional y es fabricación por terceros: Contrato de fabricación por terceros debidamente legalizado y traducido, cuando aplique. | X | X | X | X | X | |
| 11 | Si el origen es extranjero y el ente que registra es diferente al fabricante: Documento que acredite la representación legal otorgada por el titular a la persona natural o jurídica responsable del producto a registrar, o copia simple del dictamen emitido por el DRCPFA. | X | X | X | X | X | |
| 12 | Certificado vigente de Buenas Prácticas de Manufactura, extendido por la autoridad competente del país del fabricante o copia simple vigente del dictamen emitido por el DRCPFA. | X | X | X | X | X | |
| 13 | Protocolo resumido de fabricación. | | | | | X | |
| 14 | Último informe periódico de seguridad presentado, para todos los principios activos Biológicos, Biotecnológicos y para los Químicos que aplique. | | | | | X | |
| 15 | Certificado de análisis de los estándares de principios activos. | X | X | | | | |
| 16 | Estándares de acuerdo a L-AS-L-002 | X | X | | | | |
| 17 | Número de muestras selladas según L-AS-L-001. | X | X | X | X | | |
| 18 | Declaración del representante legal y químico farmacéutico responsable que indique que el producto que se pide renovar no ha sido modificado de su patrón original de registro y que si se han realizado cambios, estos son de conocimiento de las autoridades y constan en el expediente del producto, aceptando responsabilidad civil y administrativa en caso de faltar a la verdad. | X | X | X | X | X | |
| 19 | Si el acondicionador es diferente al fabricante: Certificado original vigente de Buenas Prácticas de Manufactura del acondicionador o copia simple del dictamen emitido por el departamento. | X | X | X | X | X | |
| 20 | Estudios de estabilidad a largo plazo | X | | | X | X | |
| 21 | Fotocopia del expediente para LNS (Únicamente los incisos mencionados) | 1,2,3,6 .7,8,9, 15 | 1,2,3 .6,8 | 1,2,3 .6,8, 9 | 1,2, 3,6, 8,9 | | |
| | | Color del folder | | Verde | | | |

* Presentar la papelería foliada en el orden establecido con folder (y gancho) del color correspondiente.

** Se acepta la certificación de reporte de búsqueda, que actualmente emite el Ministerio de economía en donde consta si existe patente otorgada en trámite o la información obtenida en base de datos de productos con protección de patente del MSPAS.

Cuando se mencione original, puede sustituirse por una fotocopia legalizada notarialmente en original (exceptuando el CVL). Los documentos deben estar vigentes al día en que se presenta en ventanilla. Todos los documentos deben ser legibles, aquellos expedidos en el extranjero deben cumplir con los requerimientos legales para que tengan validez en Guatemala. Los escritos en idioma distinto al español deben ser traducidos por traductor jurado autorizado en la República de Guatemala (Artículo 37 ley del Organismo Judicial).

ANEXO III
República Dominicana

| | | |
|---|---|-------------------------|
|  | Lista de requisitos para el otorgamiento de registro sanitario de medicamentos | |
| | Código: DGDF-RP-LI-002 | Fecha Emisión: 28/08/12 |
| | | Versión 04 |

DOCUMENTACION ADMINISTRATIVA Y LEGAL

1. Formulario de solicitud de Registro Sanitario. (DGDF-RP-FO-001) en la última versión disponible en la página web.
2. Copia vigente del certificado de registro sanitario del establecimiento farmacéutico solicitante/representante (s), laboratorio o distribuidora.
3. Copia del certificado de buenas prácticas de manufactura vigente del laboratorio fabricante/ acondicionador (si aplica) correspondiente a la clasificación del producto solicitado. (Productos Nacionales)
4. Poder de representación de la empresa titular hacia el establecimiento representante notariado y certificado en procuraduría (Nacionales)/legalizado u apostillado (Importados).^{1,2}
5. Contrato de fabricación/acondicionamiento entre el establecimiento fabricante/acondicionador y el titular del producto notariado y certificado por procuraduría (Nacionales)/ legalizado u apostillado (Importados) (si aplica).^{1,2}
6. Copia del certificado de marca para el medicamento emitido por la Oficina Nacional de la Propiedad Industrial (ONAPI) vigente (si aplica).
7. Copia del permiso de drogas vigente Clase B y el permiso de importación, por Ley 50-88 (si aplica).
8. Certificado de libre venta del medicamento vigente y en original, emitido por la autoridad sanitaria del país de origen, legalizado u apostillado (Importados).^{1,2}
9. Certificado de buenas prácticas de manufactura vigente y en original del laboratorio fabricante / acondicionador (si aplica) correspondiente a la clasificación del producto solicitado legalizado u apostillado (Importados).^{1,2}
10. En caso de maquila, certificación de fabricación del producto emitido por la autoridad sanitaria del país de origen, legalizado u apostillado (Importados).^{1,2}
11. Recibo de pago de impuestos.

DOCUMENTACIÓN QUÍMICA, FARMACÉUTICA Y BIOLÓGICA

1. Fórmula y composición declarada del medicamento, de los principios activos, excipientes, cubiertas y coberturas, expresado en unidad de administración; justificación de la misma y que declare el peso o volumen total en función del cual fue desarrollada y firmada.
2. Monografía del producto que permita identificar la fórmula declarada de los principios activos y las propiedades de la misma. Si se trata de un polifármaco, la misma deberá responder a la combinación del producto.
3. Método de fabricación con esquema, descripción de proceso y controles.
4. Métodos de control de calidad realizados durante el proceso de fabricación del producto incluyendo las materias primas, los productos intermedios y de productos terminados.
5. Especificaciones del envase primario y esquemas del mismo.
6. Estudios de estabilidad, período de validez y condiciones de conservación, debidamente firmado por el responsable de control de calidad.
7. Metodología analítica de todas las pruebas realizadas al producto terminado, debidamente firmada por el responsable de control de calidad

Nota: Todos los requerimientos exigidos para el depósito de solicitudes ante la Dirección General de Drogas y Farmacias se encuentran contemplados en el Reglamento Sobre Medicamentos, Decreto 246-06. La DGDF se reserva la facultad de solicitar otros documentos de considerarlo pertinente.

| | | |
|---|---|-------------------------|
|  | Lista de requisitos para el otorgamiento de registro sanitario de medicamentos | |
| | Código: DGDF-RP-LI-002 | Fecha Emisión: 28/08/12 |

8. Carta compromiso donde se especifiquen las medidas a tomar para garantizar la cadena de frío desde el sitio de origen hasta el distribuidor final. (si aplica)
9. Documentación sobre el tratamiento de los desechos de residuos del medicamento.

MUESTRAS DEL MEDICAMENTO Y MATERIAS PRIMAS

1. Muestras originales del producto terminado, con un período de vigencia de al menos un año.
2. Certificado analítico del producto terminado original firmado por el responsable de control de calidad correspondiente al mismo lote de las muestras depositadas.
3. Muestras de los estándares de los principios activos y el certificado analítico original firmado por el responsable de control de calidad.

SISTEMA DE INFORMACIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL PRODUCTO

1. **Inserto que contará con:**
 - (a) Marca o nombre del producto y su Denominación Común Internacional (DCI).
 - (b) Identificación del titular y del laboratorio fabricante/acondicionador y país de origen
 - (c) Fórmula cuali- cuantitativa de los principios activos, expresada en unidad de administración.
 - (d) Forma farmacéutica.
 - (e) Vía (s) de administración.
 - (f) Presentación (es).
 - (g) Indicaciones.
 - (h) Posología.
 - (i) Contraindicaciones, efectos adversos, interacciones y precauciones.
 - (j) Instrucciones para su preparación y tiempo de conservación luego de reconstituido. (Si aplica)
 - (k) Condiciones de conservación.
 - (l) Medidas adoptadas en caso de intoxicación
 - (m) Modo de administración, empleo y uso

2. **Material de empaque**
 - (a) Marca o nombre del producto y su Denominación Común Internacional (DCI).
 - (b) Fórmula cuali-cuantitativa de los principios activos, expresando en unidad de administración.
 - (c) Forma farmacéutica
 - (d) Nombre del titular y fabricante/acondicionador y país de origen
 - (e) Vía (s) de administración.
 - (f) Presentación (es).
 - (g) Acápite número de lote de fabricación.
 - (h) Acápite fecha de vencimiento.
 - (i) Acápite número de registro sanitario
 - (j) Condiciones de conservación y dispensación.
 - (k) Condiciones especiales de uso (si aplica).

3. Ficha técnica oficial (DGDF-RP-FO-005) en la última versión disponible en la página web de la DGDF.
4. Ficha informativa profesional (DGDF-RP-FO-007) en la última versión disponible en la página web de la DGDF.

Nota: Todos los requerimientos exigidos para el depósito de solicitudes ante la Dirección General de Drogas y Farmacias se encuentran contemplados en el Reglamento Sobre Medicamentos, Decreto 246-06. La DGDF se reserva la facultad de solicitar otros documentos de considerarlo pertinente.

ANEXO IV HONDURAS



**LISTA DE CHEQUEO REQUISITOS
REGISTRO SANITARIO MEDICAMENTOS**

| REQUERIMIENTOS | FOUO No. | Completo | Incompleto | OBSERVACIONES |
|---|----------|----------|------------|---------------|
| 1) Presentar solicitud original y copia con la suma que indique: SE SOLICITA REGISTRO SANITARIO, con los siguientes datos: | | | | |
| a) Órgano al que se dirige: Dirección General de Regulación Sanitaria o jefatura de Región Departamental de Salud, según corresponda. | | | | |
| b) Nombre y generales del propietario o representante legal del establecimiento y del apoderado legal | | | | |
| c) Razón social o denominación de la sociedad. | | | | |
| d) Dirección exacta del establecimiento, incluyendo teléfono, fax, correo electrónico. | | | | |
| e) Datos y clasificación del producto: Nombre comercial y o nombre genérico, fabricante, tipo de producto, país de origen y/o fabricación y número de Licencia Sanitaria del establecimiento que lo fabrica o lo comercializa, cuando el producto sea de origen nacional. | | | | |
| f) Tipo de empaque o envase primario y secundario | | | | |
| g) Forma y presentación comercial | | | | |
| i) Lugar y fecha | | | | |
| j) Firma del solicitante | | | | |
| k) A esta solicitud adherir timbre de L50.00 por producto. | | | | |
| 2) Etiquetas / empaques primario y secundario o su proyecto que contenga información de acuerdo a la norma técnica de etiquetado vigente. Resolución No.166-2006 (COMIECO-XLIX) RTCA 11.01.02:04. | | | | |
| 3) Muestras del producto en cantidad de acuerdo a norma técnica. Si estas muestras son para la evaluación de la calidad del producto ver Resolución No.214-2006 (COMIECO) ANEXO A. | | | | |
| 4) Carta poder otorgada al profesional del derecho debidamente autenticada en caso que proceda. | | | | |
| 5) Recibo de pago por la Secretaría de Salud por derechos de trámite de registro sanitario y servicios de análisis. | | | | |
| a) Formula cualitativa y cuantitativa completa, firmada y sellada por el Químico Farmacéutico responsable (original) | | | | |
| b) Presentación (es) Comercial (es) | | | | |
| c) Método general de elaboración | | | | |
| d) Monografía del producto | | | | |
| f) Estudios clínicos fase III del producto (para moléculas nuevas en el mercado). | | | | |
| g) Especificaciones técnicas del producto | | | | |
| h) Justificación de la presentación comercial y de la forma farmacéutica, en base a la dosis y duración del tratamiento. | | | | |
| i) Estándares o patrones internacionales | | | | |
| j) Método analítico validado por el laboratorio fabricante cuando el producto no es farmacopeico. | | | | |
| k) Certificado de control de calidad del principio activo y producto terminado. | | | | |
| l) Documento que acredite la relación comercial entre el titular y el fabricante de los productos, cuando estos sean diferentes. | | | | |
| m) Estudio de estabilidad, conforme a norma establecida. Resolución No.148-2005 (COMIECO) RTCA 11.01.04:05 verificar Resolución de RTCA 11.01.04:09 | | | | |
| n) Inserto obligatorio o su proyecto en productos de venta libre, cuando la información requerida no se encuentra en el envase/empaque primario o secundario, conforme a norma de etiquetado vigente. Resolución No.166-2006 (COMIECO-XLIX) RTCA 11.01.02:04. | | | | |
| o) Certificado de Libre Venta en el país de origen o certificado de producto farmacéutico tipo OMS | | | | |
| p) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (en el caso de que no se adjunte al certificado de libre venta, exportación o documento equivalente) en donde conste que el laboratorio este sujeto a inspecciones periódicas por el ente regulador correspondiente. | | | | |