



**RED PANAMERICANA DE ARMONIZACIÓN DE LA REGLA-
MENTACIÓN FARMACÉUTICA**

GRUPO DE TRABAJO REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Noviembre, 2008



RED PANAMERICANA PARA LA ARMONIZACIÓN DE LA REGULACIÓN FARMACÉUTICA (RED PARF)

GRUPO DE TRABAJO REGISTRO DE MEDICAMENTOS

PROPUESTA DE REQUISITOS ARMONIZADOS PARA EL REGISTRO DE MEDICAMENTOS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS

Introducción

Este documento es una propuesta de requisitos mínimos armonizados, para el Registro Sanitario de Medicamentos en la Región de las Américas, elaborado por el Grupo de Trabajo de Registro de Medicamentos de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, considerando el tipo de medicamento: nueva molécula, nueva concentración, asociación o formulación o producto conocido.

Cada país posee un formulario para solicitud del registro sanitario, conforme a su legislación. La información mínima propuesta, que debe contener es la siguiente:

1. **Nombre comercial:** Corresponde al nombre con que se comercializará el medicamento, si aplica.
2. **Nombre genérico:** Según la denominación común internacional (DCI) y Código de Clasificación Terapéutica (ATC).
3. **Concentración:** Se debe declarar la concentración de principio(s) activo(s) contenido(s) en el medicamento.
4. **Forma Farmacéutica:** Indicar la forma farmacéutica, ejemplo: solución inyectable, polvo liofilizado para suspensión inyectable.
5. **Director Técnico/Responsable Sanitario:** Es el profesional responsable del producto en el país donde se solicita el registro sanitario y el encargado de los trámites ante la Autoridad Regulatoria Nacional correspondiente. En algunos países es llamado Patrocinante. Hay casos en que este profesional es responsable también de la producción y Control de Calidad en la Planta de Fabricación y algunos países le asignan además el nombre de Regente para diferenciarlo del profesional que sólo es responsable del producto ante la Autoridad Regulatoria.

Debe declarar su Nombre, Dirección, Teléfono, Fax, Correo electrónico, Número del Colegio de Profesionales al que pertenece y número de registro del título, según la legislación del país.

6. **Representante Legal en el país:** Se refiere a la Empresa de Representación del producto, la cual se encargará de su comercialización en el país. Se debe declarar el nombre completo, Dirección, Teléfono, Fax, Correo electrónico. Algunos países en la región no requieren Representante Legal para el registro sanitario de un producto.



7. **Propietario del medicamento a nivel internacional:** Se debe declarar el nombre completo del propietario del medicamento, Dirección, Teléfono, Fax y el Correo electrónico.
8. **Fabricante del (los) principio(s) activo(s):** Indicar el (los) Nombre(s), Dirección, Teléfono, Fax, Correo electrónico, del (los) laboratorio(s) fabricante(s) del (los) principio(s) activo(s). (Cuando el país lo considera en su legislación)
9. **Fabricante del producto terminado:** Indicar el (los) Nombre(s), Dirección, Teléfono, Fax, Correo electrónico del (los) laboratorio(s) que fabrican el producto final.
10. **Otros Laboratorios que participen en el proceso de fabricación:** En el caso de que alguna parte del proceso sea realizada en otro laboratorio, deberán declarar Nombre, Dirección, Teléfono, fax, Correo electrónico. Para medicamentos liofilizados debe declararse el Nombre, Dirección, Teléfono, Fax, Correo electrónico del productor del diluyente.
11. **Presentación comercial del medicamento:** Si será distribuido en empaque unitario o de varias unidades en el mismo empaque y si contiene algún accesorio adicional, ejemplo dispositivo de transferencia.
12. **Vía de administración:** Declarar la vía de administración indicada.
13. **Condiciones de almacenamiento:** Señalar la temperatura de conservación adecuada para el producto.
14. **Condición de dispensación:** Según la legislación del país deberá Indicarse si la dispensación es, con o sin prescripción facultativa.
15. **Fórmula cuali-cuantitativa por unidad posológica y porcentual:** Especificar la fórmula del producto en términos de unidad posológica o de dosis y en porcentaje (%).
16. **Documentos Legales del Producto:** La información legal debe estar debidamente certificada por la entidad correspondiente.
 - **Documento que avale al director técnico / profesional técnico responsable del producto** (conforme a legislación del país): Documento otorgado por el propietario del medicamento donde indique claramente todos los datos del profesional que será responsable del producto en el país y que está facultado para efectuar las actividades regulatorias respectivas, entre ellas el registro sanitario del medicamento.
 - **Autorización del Representante:** Documento otorgado por el propietario del medicamento, donde autorice a la Empresa a representarlo y comercializarlo en el país (cuando corresponda)



- **Certificado de Producto Farmacéutico (CPF):** Según modelo OMS. Procede en el caso de medicamentos importados por ser el certificado que emite la Autoridad Regulatoria que otorga el Registro Sanitario.

Este Certificado incluye las Buenas Prácticas del laboratorio fabricante. Algunos países aún emiten el Certificado de Libre Venta (CLV) en cuyo caso deberá enviar además el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.

- **Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura de los Laboratorios participantes en el proceso de producción del medicamento,** como por ejemplo fabricante del diluyente, laboratorio acondicionador del producto terminado, encargado del etiquetado y estuchado o que participe en cualquier otra etapa del proceso.

El Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) debe indicar los procedimientos para los cuales, está autorizado el establecimiento.

- **Certificado de marca registrada** (opcional)

17. **Resumen de las Características del producto:** Deberá remitirse un resumen de las características del medicamento en evaluación.

18. **Etiquetado y Prospecto:** Deberá incluirse el texto propuesto para el acondicionamiento del envase primario, envase secundario o embalaje exterior, así como el prospecto.

19. **Etiqueta del envase primario:** remitir proyecto de etiqueta para el envase primario, el cual debe tener como mínimo la siguiente información:

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Forma Farmacéutica
- Concentración
- Contenido/volumen
- Volumen/dosis
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis)
- Vía de administración
- Temperatura de almacenamiento (si el tamaño del envase lo permite)
- Advertencias
- Número de Lote
- Fecha de vencimiento
- Fabricante
- Número de registro (conforme a la legislación del país y si el tamaño del envase lo permite).

20. **Etiqueta del envase secundario:** Incluir el texto de etiquetado propuesto para el envase secundario, llamado también empaque que protege al envase que contiene el medicamento, el cual debe tener como mínimo la información indicada a continuación.

- a. Nombre comercial



- b. Nombre genérico
- c. Forma farmacéutica
- d. Concentración
- e. Contenido/ volumen
- f. Número de dosis (para presentación multidosis)
- g. Composición
- h. Declaración de excipientes (Conforme a la legislación de cada país)
- i. Conservación del producto
- j. Vía de administración
- k. Instrucciones de preparación
- l. Modo de empleo
- m. Advertencias (Cuando el tamaño del envase lo permita)
- n. Nivel de distribución (Conforme a la legislación de cada país)
- o. Distintivos de identificación (conforme a la legislación del país).
Algunos países solicitan incluir algún distintivo del tipo de producto, como por ejemplo, banda de color amarillo para productos de uso pediátrico.
- p. Número de lote
- q. Fecha de vencimiento
- r. Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección
- s. Nombre del Acondicionador y dirección
- t. Nombre del Titular, Representante o Distribuidor y dirección (conforme a legislación del país)
- u. Nombre del Profesional Responsable (conforme a legislación del país)
- v. Número de registro (conforme a legislación del país)

21. **Prospecto:** Incluir el texto propuesto para el prospecto o inserto, el cual debe contener como mínimo la información indicada a continuación.

- Nombre comercial
- Nombre genérico
- Forma farmacéutica
- Concentración
- Contenido/ volumen
- Número de dosis por vial (para presentación multidosis)
- Composición
- Declaración de excipientes
- Vía de administración
- Indicaciones
- Modo de empleo
- Posología/ Dosis
- Dosis máxima en 24 horas, para productos OTC.
- Precauciones
- Advertencias
- Contraindicaciones
- Interacciones
- Sobredosis
- Uso durante el embarazo y lactancia
- Conservación del producto / condiciones de almacenamiento
- Nombre del Fabricante de producto terminado y dirección
- Nombre del Acondicionador y dirección



- 22. Monografía para los profesionales de la salud:** Remitir la monografía propuesta del medicamento, a ser distribuida a los profesionales de la salud, si procede.
- 23. Empaque final de comercialización:** (Conforme a la legislación de cada país). Deberán enviarse muestras o en su defecto maquetas del empaque primario y secundario del medicamento, incluyendo prospecto y accesorios. Esto con la finalidad de contar con una representación del medicamento a comercializar, incluyendo los accesorios, en caso de que proceda, y verificar su correspondencia con lo descrito en las características del medicamento en evaluación.
- 24. Muestras del producto terminado:** Conforme a la legislación del país, se requerirá el envío de muestras para la correspondiente evaluación.
- 25. Certificado de Análisis:** Correspondiente al lote de las muestras remitidas.
- 26. Principio(s) Activo (s):**
- **Nombre Químico del principio activo:** Conforme a monografía OMS y Farmacopea, según corresponda.
 - **Fabricante(s):** (Conforme a la legislación de cada país). Indicar nombre y dirección de (los) fabricante(s).

Nota: En el caso de asociaciones, la información solicitada en este punto, *deberá ser suministrada de forma individual para cada principio activo que integre el medicamento.*

- **Características:**
 - **Organolépticas:** Descripción completa de las características organolépticas del producto, tales como color, olor, sabor, según proceda.
 - **Físicas:** Descripción completa de las características físicas del producto.
 - **Químicas:** Descripción completa de las características químicas del producto.
- **Especificaciones del principio activo.**
- **Método Analítico**
- **Validación del Método Analítico (Cuando la legislación del país lo solicite)**
- **Periodo de Validez**



- **En el caso de Moléculas Nuevas:**
 - **Fórmula estructural y molecular**
 - **Peso molecular**
 - **Vía de Síntesis u obtención:** Deberá remitirse una descripción del proceso de síntesis u obtención.
 - **Caracterización del principio activo:** Incluyendo perfil de impurezas y productos de degradación

27. **Producto Terminado:**

- **Descripción y composición del producto terminado:** Deberá incluirse la descripción del producto terminado, su composición detallando cada uno de los componentes, principio(s) activo(s) conservadores, estabilizadores y excipientes, según aplique, declarando la función de cada uno de ellos.

En el caso de productos liofilizados, deberá incluirse además la descripción del diluyente y del sistema envase-cierre empleado para el diluyente.

- **Desarrollo farmacéutico:** Información sobre los estudios realizados para establecer la forma farmacéutica, la formulación, el proceso de fabricación y el sistema envase-cierre del medicamento a comercializar.
- **Manufactura del producto terminado:**
 - **Fórmula del lote:** Deberá suministrarse la fórmula del lote de producción incluyendo un listado de todos los componentes, conforme a la legislación de cada país.
 - **Descripción del proceso de manufactura:** Remitir un flujograma del proceso identificando los pasos críticos y los puntos de control del proceso, productos intermedios y producto final.
- **Características físico-químicas de los excipientes (según la legislación de cada país):** Deberá suministrarse información de las características físico-químicas y especificaciones de los excipientes empleados en la formulación del producto terminado.
- **Control del producto terminado:**
 - **Especificaciones:** Deberán declararse las especificaciones del producto terminado.



- **Procedimientos Analíticos:** Información sobre los procedimientos analíticos empleados para el control de calidad del producto terminado.
- **Validación de los procedimientos analíticos:** Información sobre la validación de los procedimientos analíticos del producto terminado, incluyendo datos experimentales.
- **Estándares y materiales de referencia, según la legislación de cada país.:** Suministrar la información concerniente a los estándares y/o materiales de referencia empleados en las pruebas de control del producto terminado.
- **Descripción del sistema envase cierre empleado para el producto terminado:** Describir de forma detallada el tipo y forma del envase y sistema de cierre en el cual se encuentra contenido el producto terminado, incluyendo los materiales que los constituyen y especificaciones de calidad.
- **Estabilidad del producto terminado, según legislación de cada país y zona climática que corresponda:**
 - **Protocolos y resultados del estudio de estabilidad que justifiquen el período de validez propuesto:** Remitir estudio de estabilidad que cumpla con la legislación vigente en cada país, incluyendo protocolo del estudio, especificaciones, métodos analíticos, descripción detallada del envase y sistema de cierre del producto evaluado, condiciones de conservación (temperatura y humedad relativa ambiente), resultados de al menos tres lotes del producto terminado elaborados a partir de lotes diferentes de principio activo, conclusiones y período de validez propuesto. Los Estudios de Estabilidad deben estar firmados por el profesional responsable del estudio. Para productos liofilizados demostrar la compatibilidad entre el liofilizado y el diluyente.
 - **Programa de estudios de estabilidad posterior a la autorización de comercialización:** Incluir el Programa de Estabilidad o Compromiso de Estabilidad a realizar en la etapa de comercialización del producto terminado, incluyendo el número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y las pruebas analíticas a realizar. Cada Autoridad establecerá los mecanismos para corroborar la actualización de la información de estabilidad del producto.
- **Periodo de validez y condiciones de conservación**
- **Descripción de los procedimientos usados para garantizar la cadena de frío:** En el caso de productos que requieran



refrigeración, escribir detalladamente las medidas tomadas para garantizar las condiciones adecuadas de temperatura y humedad para el traslado del producto terminado de su lugar de producción al lugar de venta final, incluyendo todas las etapas de almacenamiento y distribución e indicando los controles efectuados en cada una de las etapas, esta descripción debe estar firmada por el profesional responsable de la misma.

29. Documentación Biofarmacéutica: Nota: Su aplicación es según lo que recomiende el GT/BE

- Prueba de disolución (para aquellas formas farmacéuticas que así lo requieran).
- Estudios de equivalencia in vitro (perfil de disolución).
- Estudios de equivalencia in vivo.

30. Estudios No Clínicos:

- **En caso de Moléculas Nuevas**
- **Estudios farmacodinámicos**
- **Estudios farmacocinéticos**
- **Toxicología**
 - **Toxicología general:** Se requiere presentar información sobre:
 - Diseño del estudio y justificación del modelo animal
 - Especies animales utilizadas, edad y tamaño de los grupos
 - Dosis, vía de administración y grupos de control
 - Parámetros monitoreados
 - Tolerancia local
 - **Toxicología especial**
 - Investigaciones inmunológicas especiales.
 - Estudios de toxicidad en poblaciones especiales.
 - Estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad: cuando aplique.
 - Estudios de toxicidad reproductiva: para medicamentos a ser administrados en mujeres embarazadas o en individuos en edad fértil.
- **En caso de:**



- **Nuevas Asociaciones:** se aplicarán las recomendaciones del Informe Técnico N° 929, Anexo 5, de la OMS
- **Nuevas sustancias incorporadas a la formulación** (nuevos estabilizadores, aditivos), otras vías de administración y nuevas asociaciones, deberán remitir los estudios toxicológicos correspondientes.

31. Estudios Clínicos: Se exceptúan los Medicamentos Conocidos (Equivalentes Farmacéuticos)

- **Resumen de los Estudios Clínicos realizados.**
- **Estudios Fase I:** Están orientados principalmente a definir la farmacocinética y biodisponibilidad del producto en el caso de **medicamentos a base de nuevas moléculas y nueva concentración.**
- **Estudios Fase II: Para medicamentos a base de nuevas moléculas, concentración, formulación o asociaciones.** Estos estudios se efectúan una vez que los estudios Fase I han sido completados. La principal distinción entre la fase I y II es que los estudios Fase II involucran a un número importante, de sujetos y usualmente son controlados y aleatorizados.

Los estudios fase II deberían definir la dosis óptima y de manera muy importante la seguridad antes de iniciar la Fase III.
- **Estudios Fase III:** Son estudios a gran escala diseñados para entregar datos sobre la eficacia y seguridad del medicamento. En estos estudios se pueden alistar varios miles de sujetos (esto estará definido por el punto final "end point" del estudio).
- **Estudios Fase IV – Plan de Farmacovigilancia:** Cuando proceda, según el tipo de medicamento, se solicitará el protocolo de estudios Fase IV o los resultados de estudios ya realizados.
- **Estudios en Poblaciones Especiales:** En caso de **Moléculas Nuevas**, según la indicación del medicamento y la legislación de cada país..



GLOSARIO

Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): Conjunto de procedimientos y prácticas destinadas a garantizar la producción uniforme y controlada de lotes de productos farmacéuticos, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los mismos y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización. También conocidas como Prácticas Adecuadas de Fabricación (PAF) o Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) o Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Desarrollo farmacéutico o galénico del producto: Se corresponde con todos los estudios realizados para demostrar que la dosis, la formulación, el proceso de fabricación y el sistema de cierre, así como los atributos microbiológicos y fisicoquímicos son apropiados para el objetivo propuesto.

Equivalentes Farmacéuticos: Medicamentos que contienen el(los) mismo(s) ingrediente(s) activo(s), en la misma forma farmacéutica, para la misma vía de administración y que son idénticos en potencia o concentración.

Forma Farmacéutica: Forma o estado físico en el cual se prepara un producto para facilitar su fraccionamiento, dosificación, administración o empleo.

Lote: cantidad de materia prima, material de acondicionamiento o producto, elaborado en un proceso o serie de procesos de forma tal que sea homogéneo. A los fines del control del producto terminado, un lote de un producto farmacéutico comprende todas las unidades de una forma farmacéutica producidas a partir de la misma masa inicial de materiales, y que ha sufrido una única serie de operaciones de fabricación o una sola operación de esterilización o, en caso de proceso de producción continua, todas las unidades fabricadas en un tiempo determinado.

Nota: Con el fin de realizar ciertas fases de la elaboración, puede ser necesario dividir un lote en diversos sub-lotes, que se unan después para constituir un lote final homogéneo. En caso de elaboración continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, caracterizada por homogeneidad prevista.

Medicamentos conocidos: Véase Equivalentes Farmacéuticos

Nivel de distribución: Son las limitaciones que se establecen para la circulación o distribución del medicamento y que se denominan como: Para uso exclusivo de hospitales, venta por receta médica, venta libre u otras.

Período de validez: Período dentro del cual se espera que el medicamento mantenga sus especificaciones de calidad establecidas en el registro sanitario, si es conservado correctamente según las recomendaciones del fabricante, de acuerdo a lo demostrado por los estudios de estabilidad efectuados. También se conoce como período de vigencia o fecha de caducidad.

Principio activo: Son las sustancias responsables de la actividad terapéutica o indicación del medicamento.



Producto a Registrar: El Medicamento a ser registrado.

Producto final a granel (final bulk): Todo producto que ha completado todas las etapas del procesamiento, sin incluir el envasado primario.

Producto terminado: Forma farmacéutica final que pasó por todos los estadios de fabricación incluyendo el acondicionamiento en el envase final.

Registro Sanitario: Llamado en algunos países Licencia. Procedimiento sanitario mediante el cual la Autoridad Regulatoria Nacional otorga el permiso correspondiente al producto en cuestión, para su comercialización y distribución en el país, según la legislación de cada país.

Validación: Serie de procedimientos o acciones documentadas, en concordancia con los principios de las Buenas Prácticas de Fabricación, que demuestra que los procesos, equipos, materiales, actividades o sistemas cumplen con las especificaciones predeterminadas y atributos de calidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Informes del Grupo de Registro de Medicamentos, Red para la Armonización Farmacéutica, Organización Panamericana de la Salud (OPS).
- Guidance for Industry. ICH M4Q: The CTD -Quality. August 2001. Center of Drugs Evaluation and Research (FDA)
- Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials, Volume 2 Updated edition: Good manufacturing practices and inspection. World Health Organization. Geneva, 2004.