

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE UNA GUÍA DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD PARA PRODUCTOS  
FARMACÉUTICOS DE USO VETERINARIO

TRABAJO DE GRADO

MODALIDAD TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADO POR

CARLOS FERNANDO JACOBO PÉREZ

MELANIE GISELLE PINEDA VÁSQUEZ

PARA OPTAR AL GRADO DE

LICENCIADO(A) EN QUÍMICA Y FARMACIA

NOVIEMBRE 2024

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LICENCIADO PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANA

MAESTRA NANCY ZULEYMA GONZÁLEZ SOSA

SECRETARIA

LICENCIADA EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCIÓN GENERAL DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL (AD-HONOREM)

MAESTRA KATIA LISSETTE MARTÍNEZ DE PALACIOS

SUPERINTENDENCIA DE REGULACIÓN SANITARIA

MAESTRA BRENDA LILIANA VÁSQUEZ LÓPEZ

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESORES DE ÁREA DE INDUSTRIA FARMACÉUTICA, COSMÉTICOS,  
VETERINARIA Y PRODUCTOS AFINES:

MAESTRA ROCÍO RUANO DE SANDOVAL

LICENCIADO MOISÉS ATONALT GUERRA AVILÉS

DOCENTE ASESOR

MAESTRO ROBERTO EDUARDO GARCÍA ERAZO

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos infinitamente a Dios por darnos la sabiduría, salud y fortaleza, para culminar esta etapa de nuestras vidas.

Queremos expresar nuestros más profundos agradecimientos a nuestros asesores MSc. Roberto Eduardo García Erazo y MSc. Brenda Liliana Vásquez López, por su orientación, consejos y correcciones a lo largo del presente trabajo para lograr culminarlo de la mejor manera.

Agradecer así mismo al tribunal evaluador MSc. Rocío Ruano de Sandoval, Licdo. Moisés Atonalt Guerra Avilés, así como al personal de la Dirección General de Proceso de Gado por todo su apoyo y orientación en este proceso, los cuales ha sido clave para la culminación de este proceso.

Un agradecimiento especial a todo el personal que formó parte de la Oficina de Registro y Fiscalización de Productos Veterinarios y Afines por su cariño, apoyo, orientación, enseñanza, consejos y experticia en el tiempo compartido.

Agradecer de igual manera a cada una de las personas que nos aportaron no solo conocimientos sino también apoyo y guía para poder culminar con éxito esta etapa de nuestro camino académico.

Melanie Vásquez y Fernando Jacobo

## **DEDICATORIA**

A mis padres María Irene Patricia Vásquez y Carlos Humberto Hernández, por sostenerme, por brindarme su apoyo, sus consejos y no dejar que me rindiera ante ninguna adversidad.

A mi hermana Sarah Pineda, por darme la fuerza, el amor y el impulso para seguir adelante y querer ser mejor cada día.

A mis hermanos Carlos Pineda y Kevin Pineda, que siempre han creído y confiado en mi capacidad para lograr lo que me propongo.

A la memoria de mi abuelo Sinforoso Vásquez Melara, por ser un pilar fundamental e importante en mi vida, por enseñarme siempre con amor que todo con esfuerzo y dedicación se logra, por apoyarme siempre y creer en mí, por sostenerme y no dejarme sola en ningún momento de mi vida.

A mi abuela María Julia Martínez por apoyarme en cada paso y creer en mis capacidades siempre.

A mi amigo y compañero de tesis Fernando Jacobo por el apoyo, los aportes y la dedicación entregada en este trabajo logrando así culminar este peldaño de nuestro camino académico de la manera más exitosa.

Y, por último, pero no menos importantes, a todas esas personas que estuvieron conmigo a lo largo de este camino, amigos y familiares, que de alguna u otra manera han creído en mí siempre y me han apoyado.

Melanie Giselle Pineda Vásquez

## **DEDICATORIA**

“Los sueños de las personas jamás terminan. La época de los sueños termina de empezar” Marshall D. Teach. Quiero agradecer primeramente a nuestro creador por permitirme culminar un proyecto de mi vida, por haberme guiado por este camino tan hermoso llamado Química y Farmacia, por haber puesto en mi camino a personas tan maravillosas que me han apoyado, brindado de su tiempo y sabiduría a lo largo de todos estos años, ya que sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mis padres Rafael y Sonia, a los cuales les estoy infinitamente agradecidos, por su apoyo, sacrificio, consejos que me han dado a lo largo de mi vida, este trabajo es dedicado a ellos. A don William Moscoso y su familia por toda su ayuda brindada a lo largo de estos años de estudio.

A mi abuelita quien desde siempre ha estado apoyándome, aconsejándome y animándome en cada uno de mis pasos.

A cada uno de los amigos (Rommies), con los cuales compartimos tantas experiencias, desvelos e incontables historias para cumplir con cada uno de nuestros sueños.

A todos los miembros de la oficina de registro veterinario con los cuales hemos compartido tantos momentos gratos y salidas que guardo con cariño en mi corazón.

Así también agradecer a mi compañera de tesis por el apoyo en este proceso, sin su apoyo nada de esto fuera posible.

Carlos Fernando Jacobo Pérez

# ÍNDICE GENERAL

Pág. N°

## ABREVIATURAS

## GLOSARIO

## RESUMEN

## CAPÍTULO I

### 1.0 INTRODUCCIÓN

19

## CAPÍTULO II

### 2.0 OBJETIVOS

22

## CAPÍTULO III

### 3.0 MARCO TEÓRICO

24

#### 3.1. Regulación sanitaria de medicamentos veterinarios en El Salvador

24

##### 3.1.1. Ministerio de Agricultura y Ganadería

24

##### 3.1.1.1. División de cuarentena animal y registro veterinario del ministerio de agricultura y ganadería

24

##### 3.1.1.2. Área de registro y fiscalización de productos veterinarios del ministerio de agricultura y ganadería

25

##### 3.1.2. Ley de la superintendencia de regulación sanitaria

27

##### 3.1.2.1. Superintendencia de Regulación Sanitaria

27

##### 3.1.2.2. Creación de la Superintendencia

28

##### 3.1.2.3. Atribuciones de la Superintendencia

28

##### 3.1.2.4. Ámbito de aplicación

29

##### 3.1.2.5. Finalidad de la Superintendencia

29

3.2. Comité de las américas de medicamentos veterinarios (CAMEVET)	30
3.2.1 Regulación sanitaria en la región centroamericana	31
3.2.2 RTCA 65.05.51:18 Medicamentos veterinarios, productos afines y sus establecimientos. Requisitos de registro sanitario y control.	31
3.2.3. RTCA 11.01.04:10. Productos farmacéuticos. estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano.	32
3.3. Estudios de estabilidad	33
3.3.1. Estudios de estabilidad sobre productos farmacéuticos	33
3.3.2. Importancia de las zonas climáticas	34
3.3.3. Estudios de estabilidad como requisito para el registro, renovación y modificaciones al registro sanitario de productos farmacéuticos de uso veterinario	37
3.3.4. Tipos de estudios de estabilidad	37
3.3.4.1. Estudios de estabilidad a corto plazo	37
3.3.4.2. Estudio de estabilidad a largo plazo	38
3.3.4.3. Estudio de estabilidad en uso	39
3.3.4.4. Estudios de fotoestabilidad	39
3.3.4.5. Diseños reducidos de estudios de estabilidad: Diseño de los extremos y Diseño de matriz	40
3.4. Importancia del desarrollo de los estudios de estabilidad de medicamentos de uso veterinario	40
<b>CAPÍTULO IV</b>	
<b>4.0 DISEÑO METODOLÓGICO</b>	43
4.1 Tipo de estudio	43
4.2 Investigación bibliográfica	44
4.3 Ámbito de aplicación	44
4.4 Métodos e instrumentos	45
<b>CAPÍTULO V</b>	
<b>5.0 RESULTADOS</b>	49

5.1 Recopilación de los requisitos vigentes expuestos en la guía para elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios del Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET)	49
5.2 Descripción de los requisitos establecidos en el RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano	53
5.4 Elaboración de un modelo de matriz comparativa en la cual se enlisten los requisitos presentes tanto en el RTCA de estudios de estabilidad de medicamentos de uso humano como en la guía Camevet, explicando cada uno de los requisitos a cumplir para la realización de un estudio de estabilidad para un medicamento de uso veterinario	58
5.4 Propuesta de guía de estudios de estabilidad para productos farmacéuticos de uso veterinario	73
<b>CAPÍTULO VI</b>	
<b>6.0 CONCLUSIONES</b>	105
<b>CAPITULO VII</b>	
<b>7.0 RECOMENDACIONES</b>	107
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	
<b>ANEXOS</b>	

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura N°</b>		<b>Pág. N°</b>
1	Mapa mundial de las condiciones del PCI (Convenio de inspección farmacéutica)	36

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Figura N°</b>		<b>Pág. N°</b>
1	Zonas climáticas internacionales.	35
2	Condiciones de almacenamiento, duración, periodo de tiempo y tamaño de muestra en estudios de estabilidad a largo y corto plazo.	38
3	Modelo de matriz comparativa entre Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios del comité de las Américas de medicamentos veterinarios (CAMEVET). Y RTCA 11.01.01:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano vigentes.	46
4	Condiciones de almacenamiento, duración del estudio, tiempos de muestreo y condiciones de los lotes para realizar estudios de estabilidad a corto plazo medicamentos destinados a almacenarse a temperatura ambiente.	49
5	Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo de medicamentos destinados a almacenarse a temperatura ambiente.	50
6	Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo de medicamentos destinados a almacenarse en refrigeración.	51
7	Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación.	54
8	Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que requieren refrigeración.	55
9	Matriz comparativa de requisitos presentes en la Guía Camevet y el RTCA 11.01.04:10.	59

## INDICE DE ANEXOS

### **Anexo N°**

- 1 Reglamento técnico centroamericano. RTCA 65.05.51:18 medicamentos veterinarios, productos afines y sus establecimientos. requisitos de registro sanitario y control.
- 2 Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios del comité de las américas de medicamentos veterinarios (CAMEVET).
- 3 Reglamento técnico centroamericano. RTCA 11.01.04:10 productos farmacéuticos. estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano.

## **ABREVIATURAS**

BPM: Buenas Prácticas de Manufactura.

CAHFSA: Agencia de Sanidad Agropecuaria y Seguridad Alimentaria del Caribe (por sus siglas en inglés).

CAN: Comunidad Andina.

CAMEVET: Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios.

CARICOM: Comunidad del Caribe.

COLMEVET: Control de Medicamentos Veterinarios.

CVP: Comité Veterinario Permanente.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (por sus siglas en inglés).

INPPAZ: Instituto Panamericano de Protección de Alimentos y Zoonosis

MAG: Ministerio de Agricultura y Ganadería.

OIE: Oficina Internacional de Epizootias

OIRSA: Organismo Internacional Regional de Sanidad Agropecuaria.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PCI's: Convenio de inspección farmacéutica.

RAM: Resistencia a los Antimicrobianos.

RTCA: Reglamento Técnico Centroamericano.

SRS: Superintendencia de Regulación Sanitaria.

VICH: Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Veterinarios (Por sus siglas en inglés).

## GLOSARIO<sup>1-2-3</sup>

**Anotación marginal o modificación de registro sanitario:** cambio de un registro sanitario original, avalado por la autoridad competente a solicitud del titular.

**Bracketing:** (Diseño de análisis de extremos) diseño de un programa de estabilidad en el cual solo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo, concentración y tamaño de empaque), son analizadas en todos los tiempos como en un diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquiera de los niveles intermedios está representada por los resultados de los extremos analizados. En otras palabras, cuando un medicamento tiene la misma forma cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de fármaco, se puede presentar los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.

**Condiciones de almacenamiento controlado:** temperatura y humedad relativa establecidas para realizar los estudios de estabilidad.

**Condiciones de almacenamiento extremas:** condiciones que no cumplen con las condiciones normales o naturales de almacenamiento.

**Degradación química:** se asocia con la pérdida de potencia de un medicamento el cual puede darse por procesos de oxidación, hidrólisis o algún otro tipo de reacción a nivel de principio activo y excipientes afectando la calidad del medicamento.

**Envase o empaque primario:** todo material que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación.

**Estudio de estabilidad:** pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o los productos terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad también se emplean para determinar el periodo de validez del medicamento en su envase primario original y en condiciones de almacenamiento especificadas.

**Estudios de estabilidad acelerada:** estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de

almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir el periodo de validez del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. El diseño de estos estudios debe incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados de los estudios acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento.

**Estudios de estabilidad a largo plazo:** aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento, bajo condiciones controladas de almacenamiento.

**Estudio de estabilidad en uso:** Estudio realizado para determinar el tiempo durante el cual se puede utilizar un producto o un preparado reconstituido una vez el recipiente se ha abierto.

**Estudios de fotoestabilidad:** Estudio realizado para demostrar que la exposición a la luz del producto no resulta en un cambio irreversible para el mismo.

**Excipiente, ingrediente inerte, vehículo:** materia que se agrega a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación, estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad.

**Fecha de caducidad:** aquella que señala el final del período de eficacia del o los principios activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse; basándose en estudios de estabilidad

**Lote:** cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un periodo determinado, que asegura características y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura.

**Matrixing (Diseño de análisis de matriz):** técnica estadística que se emplea para llevar a cabo estudios de estabilidad en los que, en cada tiempo de toma de muestras, solamente se analiza una fracción del total de muestras sometidas a las condiciones definidas para el estudio, de manera tal que en el siguiente tiempo de análisis se selecciona otro grupo de muestras diferentes y así sucesivamente hasta el final del estudio.

**Medicamento veterinario:** toda sustancia o sus mezclas que puedan ser aplicadas o administradas a los animales, con fines terapéuticos, profilácticos, inmunológicos, diagnósticos, eutanásicos o para modificar las funciones fisiológicas y de comportamiento. Se incluyen los ectoparasiticidas.

**Periodo de validez:** intervalo de tiempo en que se espera que un medicamento, después de su producción, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote.

**Principio activo:** toda sustancia natural, sintética o semisintética, que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

**Pruebas aceleradas:** Estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o cambio físico de una sustancia farmacéutica mediante el uso de condiciones de almacenamiento exageradas como parte de los estudios de estabilidad.

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

**Superintendencia de Regulación Sanitaria. SRS:** entidad del estado responsable de regular los medicamentos, cosméticos, alimentos y bebidas e insumos agropecuarios.

**Zonas climáticas:** son áreas geográficas con características específicas de humedad y temperatura.

**Zona Climática IV:** para fines de este reglamento se utilizará la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

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

**Zona climática IV b:** Cálida / Húmeda: Condiciones de Almacenamiento a temperatura y humedad relativa de  $30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$  y  $75\% \pm 5\%$  respectivamente.

## RESUMEN

Esta investigación se enfocó en elaborar una propuesta de guía de estudio de estabilidad para productos farmacéuticos de uso veterinario, tomando como base los requisitos de las regulaciones del RTCA 65.05.51:18 "Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control", así como la normativa para estudios de estabilidad en medicamentos de uso humano RTCA 11.01.04:10.

Al revisar, analizar y comparar las normativas antes mencionadas se detectó una falta de directrices claras sobre las condiciones y parámetros para los estudios de estabilidad establecidos en guía CAMEVET, así como la falta de requisitos para la realización de estudios de estabilidad adicionales que ayuden a completar y determinar de una manera más clara el periodo de vida útil de los productos farmacéuticos de uso veterinario.

Con la creación de la Superintendencia de Regulación Sanitaria (SRS), se busca un control más eficaz y eficiente de los productos que se rigen bajo esta ley, ya que su objetivo va enfocado en agilizar la obtención de registros sanitarios, manteniendo siempre los requisitos de las diferentes normativas vigentes, por lo que para el registro de medicamentos veterinarios como requisito clave siempre es imprescindible la presentación de estudios de estabilidad con sus respectivos informes.

Es por ello, que se tomó la iniciativa de llevar a cabo este trabajo de investigación, elaborando una matriz comparativa entre los requerimientos de la guía CAMEVET y el RTCA 11.01.04:10 para establecer las diferencias entre ambas normativas y de esta manera poder identificar puntos de mejoras al momento de establecer requisitos para la propuesta de guía para estudios de estabilidad que se llevó a cabo, de igual manera se incluyeron los campos que deben de llenarse y detallarse en un informe de estudio de estabilidad, obteniendo así un informe completo para su presentación ante las autoridades reguladoras.

Esta investigación se llevó a cabo entre los meses de enero a septiembre del año 2024, concluyendo que ambas normativas comparten similitudes en los requisitos para estudios de estabilidad a largo plazo, sin embargo, en cuanto a lo establecido en la guía CAMEVET, hacen falta requisitos para obtener estudios de estabilidad más completos, surgiendo así la necesidad de establecer una guía más detallada y ampliada de estudios de estabilidad de productos de uso veterinario.

## **CAPÍTULO I**

## 1.0 INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la investigación farmacéutica, la estabilidad de los productos farmacéuticos es un aspecto crítico para poder garantizar su integridad y eficacia a lo largo del tiempo, siendo esto, esencial para garantizar la salud y bienestar de los consumidores finales.

Los estudios de estabilidad tienen como objetivo proporcionar datos que indiquen la variación de la calidad de un producto farmacéutico en un periodo de tiempo determinado bajo la influencia de condiciones ambientales definidas previamente. Estas condiciones incluyen, entre otras, la temperatura y la humedad. A través de un periodo de repetición de pruebas, se determina el periodo de vida útil de un producto farmacéutico. Esto se refleja en el material de empaque o envase primario.

En el caso específico de los productos farmacéuticos de uso veterinario en El Salvador, se deben cumplir los requisitos establecidos en el Reglamento Técnico Centroamericano 65.05.51:18. En el cual se indica que el registrante debe presentar estudios o literatura científica reconocida para respaldar la eficacia, estabilidad, seguridad y calidad de dichos productos. Para lo cual se hace uso de la guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios, Esta guía, desarrollada por el Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET) siendo aprobada en septiembre de 2019. En la cual se abordan las condiciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad acelerada y los estudios de estabilidad a largo plazo. Estas condiciones varían según la zona climática en la que se pretenda comercializar el producto. Además, se proporcionan listados de parámetros específicos a evaluar según la forma farmacéutica del producto.

Sin embargo, dentro de las limitantes de esta guía se pueden mencionar, la falta de parámetros necesarios para la realización de estudios de estabilidad en uso, siendo este de crucial importancia para determinar el periodo de caducidad de productos en frasco multidosis, como, soluciones y suspensiones líquidas orales, productos inyectables y oftálmicos. Asimismo, no se han contemplado pruebas de fotoestabilidad para determinar la capacidad de los compuestos para mantener sus ingredientes activos inalterados cuando se exponen a la luz solar.

Estos hallazgos destacaron la necesidad de desarrollar una guía integral que armonice los aspectos clave para evaluar la estabilidad de los productos farmacéuticos veterinarios. Esto incluye parámetros específicos como la estabilidad en uso y las pruebas de fotoestabilidad, entre otros. Por ello, la investigación se enfocó en proponer una guía de estudios de estabilidad para productos farmacéuticos de uso veterinario, con el objetivo de establecer pautas claras y uniformes para su evaluación.

Mediante un enfoque científico y metodológico, se buscó proporcionar directrices prácticas tanto para la industria veterinaria como para los organismos reguladores. La elaboración de esta guía se realizó en colaboración con el Área de Registro y Fiscalización de Medicamentos de Uso Veterinario y Afines, perteneciente a la Oficina de Registro y Fiscalización de Productos de Uso Agropecuario del Ministerio de Agricultura y Ganadería. Este trabajo se desarrolló dentro del marco regulatorio de la Superintendencia de Regulación Sanitaria (SRS), durante el periodo comprendido entre enero y septiembre de 2024.

El objetivo principal fue garantizar una evaluación más rigurosa y una regulación más efectiva, contribuyendo así a asegurar la seguridad y la eficacia de los productos farmacéuticos de uso veterinario.

## **CAPÍTULO II**

## 2.0 OBJETIVOS

### 2.1. Objetivo general

Proponer una guía de estudios de estabilidad para productos farmacéuticos de uso veterinario.

### 2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1 Recopilar los requisitos vigentes expuestos tanto en la guía para elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios del Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET), como en el Reglamento Técnico Centroamericano. RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano.
- 2.2.2 Elaborar un modelo de matriz comparativa en la cual se enlisten los requisitos presentes tanto en el RTCA de estudios de estabilidad de medicamentos de uso humano como en la guía Camevet, explicando cada uno de los requisitos a cumplir para la realización de un estudio de estabilidad para un medicamento de uso veterinario.
- 2.2.3 Elaborar una propuesta de guía de estudios de estabilidad para productos farmacéuticos de uso veterinario.
- 2.2.4 Desarrollar un ejemplo de informe de estudio de estabilidad en el cual se desarrollen los requisitos solicitados y evaluados para el registro sanitario de un producto farmacéutico de uso veterinario ante la autoridad reguladora en el marco regulatorio establecido por la Superintendencia de Regulación Sanitaria.

## **CAPÍTULO III**

### **3.0 MARCO TEÓRICO**

#### **3.1. Regulación sanitaria de medicamentos veterinarios en El Salvador.**

##### 3.1.1. Ministerio de Agricultura y Ganadería.<sup>4</sup>

La Junta Central de Agricultura desempeñó un papel crucial en el avance de la Industria Agrícola. Lograron la Creación de la Dirección General de Agricultura en 1902, Establecimiento de un laboratorio de Química, Fundación de la primera Escuela de Agronomía en Centroamérica en 1910, Patrocinio de becas para estudios de agronomía y veterinaria en el extranjero, Organización de estaciones experimentales, Promoción de exposiciones agrícolas e industriales, Impulso a la piscicultura y a cultivos comerciales, incluyendo el algodón, Fomento del uso de fertilizantes y realización de investigaciones científicas.

Además, en 1911, el Dr. Manuel Enrique Araujo, al asumir la Presidencia de la República, creó la Secretaría de Agricultura mediante un Decreto de Organización del Gabinete de Gobierno. Posteriormente, la Asamblea Nacional Legislativa definió las atribuciones de la SECRETARÍA DE AGRICULTURA, que incluían la regulación y administración de la industria agrícola, la inspección de caminos vecinales y municipales, así como asuntos relacionados con impuestos sobre productos agrícolas y la importación de maquinaria agrícola.

A pesar de que, posiblemente debido a la situación económica de la época, el Ministerio no pudo operar de manera independiente, su prestigio y la constancia de su modesta labor, junto con las necesidades de mejorar la agricultura y la ganadería a nivel nacional, llevaron a que, en octubre de 1946, bajo la denominación de MINISTERIO DE AGRICULTURA E INDUSTRIA, surgiera con su propia estructura orgánica, marcando así el inicio de una época de desarrollo y progreso.

##### 3.1.1.1. División de cuarentena animal y registro veterinario del ministerio de agricultura y ganadería.<sup>5</sup>

Esta división desempeña un papel fundamental en el sector agropecuario. Sus servicios de calidad permiten la integración al plan de desarrollo del país y facilitan el comercio de animales, productos y subproductos pecuarios, así como de vegetales y sus derivados tanto a nivel nacional como internacional.

Las funciones clave de esta división son:

- Control del ingreso de animales y sus productos: Se busca prevenir la introducción de plagas y enfermedades que puedan afectar la salud animal del país. Además, se certifica la sanidad e inocuidad de los productos de origen animal destinados a la exportación.
- Control del ingreso de vegetales y sus productos: Similar al punto anterior, se previene la introducción de plagas y enfermedades que puedan afectar la salud vegetal del país. También se certifica la sanidad e inocuidad de los productos de origen vegetal para la exportación.
- Regulación de insumos para uso pecuario: La división supervisa la importación, formulación, comercialización y uso de insumos destinados al sector pecuario. El objetivo es verificar su calidad y reducir riesgos para la producción pecuaria, la salud animal y la salud pública.
- Registro y renovación de Registros Sanitarios: Esta función es de vital importancia. Se encarga de regular todas las actividades relacionadas con el registro y renovación de los medicamentos veterinarios y productos afines fabricados en El Salvador o importados, bajo los Reglamentos Técnicos Centroamericanos.

3.1.1.2. Área de registro y fiscalización de productos veterinarios del ministerio de agricultura y ganadería.<sup>6</sup>

El Acuerdo N.º 12, emitido por el Órgano Ejecutivo en el Ramo de Agricultura y Ganadería el 19 de febrero de 2021, abordó la necesidad de introducir reformas al Manual de Organización de la Dirección General de Ganadería. El objetivo es mejorar el funcionamiento operativo y agilizar los trámites realizados por los usuarios. Creándose así el Área de registro y fiscalización de productos veterinarios del ministerio de agricultura y ganadería

En los considerandos se establece lo siguiente:

- El Manual de Organización vigente contempla la División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario. Esta división tiene como objetivo prevenir daños a la salud animal, humana y al medio ambiente. Se enfoca en controlar la calidad de los insumos pecuarios y evitar la introducción de plagas y enfermedades que puedan afectar la salud animal del país.

- Las Normas Técnicas de Control Interno Específicas del Ministerio de Agricultura y Ganadería requieren una estructura organizacional aprobada por la máxima autoridad. Esta estructura debe estar conformada por las unidades necesarias para alcanzar los objetivos institucionales.
- Se plantea la necesidad de tener una estructura organizativa independiente para el Área de Cuarentena Animal y el Área de Registro y Fiscalización Veterinario. Se busca que esta estructura sea acorde a los estándares y mercados internacionales, tomando como referencia la Norma de la Organización Mundial de Sanidad Animal.
- Estas reformas son esenciales para mejorar el funcionamiento operativo, agilizar los trámites y promover las exportaciones de la industria nacional. Además, se destaca la importancia de que las autoridades competentes nacionales cumplan con las características organizacionales, normativas, legislativas y técnicas requeridas por los países socios para generar confianza en la calidad de los insumos y productos a exportar.

Tomando en cuenta los considerandos previos, se han emitieron las siguientes reformas al Manual de Organización de la Dirección General de Ganadería:

**Separación de la División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario:** Se ha dividido esta división en dos unidades independientes: la División de Cuarentena Animal y la División de Registro y Fiscalización de Productos Veterinarios. Esta reorganización permitirá un enfoque más específico y eficiente en cada área.

**Modificación del Organigrama:** Se ha actualizado el organigrama para reflejar gráficamente esta nueva estructura organizativa. Esto garantiza una representación visual clara de las divisiones y sus funciones.

**Actualización de la Ficha Descriptiva:** La División de Registro y Fiscalización de Productos Veterinarios ahora cuenta con una ficha descriptiva detallada. En ella se especifican sus funciones, que incluyen: Elaboración y actualización de legislaciones y normativas relacionadas con productos veterinarios., registro y control de establecimientos y productos veterinarios, autorización de importación y exportación de insumos agropecuarios y productos para alimentación animal, entre otras responsabilidades.

Aclaración sobre la División de Cuarentena Animal: Se aclara que la operatividad y funcionalidad de la División de Cuarentena Animal seguirá las directrices establecidas en el Manual de Organización de la Dirección General de Ganadería, específicamente en lo relacionado con la cuarentena animal. Mientras tanto, se está trabajando en definir su estructura para modernizar y adaptarla a estándares internacionales. Estas reformas tienen como objetivo principal mejorar la eficiencia y efectividad en las gestiones y trámites realizados en el Área de Registro y Fiscalización de Productos Veterinarios, al tiempo que promueven el desarrollo y la exportación de la industria ganadera en el país.

### 3.1.2. Ley de la superintendencia de regulación sanitaria.<sup>7,8</sup>

#### 3.1.2.1. Superintendencia de Regulación Sanitaria

El 14 de noviembre de 2023, se promulgó el decreto número ochocientos noventa y uno, marcando el comienzo de la Superintendencia de Regulación Sanitaria (SRS). Esta entidad estatal tiene la responsabilidad de regular y otorgar registros sanitarios, reconocer registros existentes, autorizar la comercialización, y conceder permisos de importación y exportación. Además, vela por la vigilancia sanitaria de dispositivos médicos; productos farmacéuticos, materiales químicos; productos cosméticos e higiénicos; alimentos y bebidas; medicamentos y productos afines veterinarios; tabaco y alcohol. La Superintendencia opera de acuerdo con sus funciones conforme a la normativa vigente en su área de competencia.

La Comisión de Salud, Agricultura y Medioambiente aprobó reformar la Ley de Superintendencia de Regulación Sanitaria para modificar la estructura orgánica de la institución y así hacer más eficiente la actividad administrativa y evitar la tramitología en los registros sanitarios. Para poder tener una sola institución ágil, eficaz, que vigile, registre y certifique los productos de consumo humano y animal, los diputados de la Comisión de Salud, Agricultura y Medioambiente emitieron, por unanimidad, reformar la Ley de Superintendencia de Regulación Sanitaria, con dicha actualización se dio paso a la creación de la Superintendencia de Regulación Sanitaria (SRS), entrando en vigor el 7 de agosto del año 2024.

### 3.1.2.2. Creación de la Superintendencia.

Se establecerá como una entidad independiente de derecho público y de naturaleza técnica, con su propia personalidad jurídica y patrimonio, gozando de plena autonomía en el desempeño de sus funciones, tanto en lo financiero como en lo administrativo y presupuestario. Esta institución se regirá por lo dispuesto en la presente Ley, sus reglamentos y otras normativas aplicables a su ámbito de competencia.

Esta entidad regulará el registro sanitario y otorgará las autorizaciones de la comercialización de medicamentos, cosméticos, alimentos y bebidas e insumos agropecuarios.

Actualmente, la regulación está a cargo del Ministerio de Salud (MINSAL), al Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG), a la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM) y del Consejo Superior de Salud Pública (CSSP).

### 3.1.2.3. Atribuciones de la Superintendencia:

- Regular y garantizar la calidad, eficacia, seguridad, disponibilidad, inocuidad, accesibilidad, uso racional, así como, propiciar el mejor precio en el mercado para la población y para el sector público de los productos a los que se refiere esta Ley.
- Otorgar el registro sanitario, reconocimiento de registro y la autorización de comercialización de los productos a los que se refiere esta Ley, así como, llevar un registro público de los mismos.
- Otorgar la autorización de funcionamiento de los establecimientos que se dediquen a alguna actividad relacionada a los productos a los que se refiere esta Ley, así como, llevar un registro público de los mismos.
- Otorgar los permisos sanitarios de importación y exportación, así como, los de promoción y publicidad de los productos a los que se refiere esta Ley.
- Aprobar las donaciones de los productos regulados por esta Ley.
- Controlar y vigilar las sustancias y productos clasificados como estupefacientes, psicotrópicos, agregados o precursores químicos.
- Inscribir productos químicos y otorgar la autorización de proyectos de investigación, así como llevar un registro público de los mismos.
- Autorizar la liberación de lotes de productos biológicos.

- Contar con un registro de los profesionales y apoderados responsables, regentes y/o directores técnicos responsables, así como de los dependientes.
- Llevar un registro de los usuarios de alcohol potable y no potable.
- Certificar a los establecimientos objeto de regulación en esta Ley respecto de las Buenas Prácticas según corresponda.
- Autorizar y publicar la lista de especialidades farmacéuticas que contengan estupefacientes, psicotrópicos o agregados.
- Autorizar y publicar la lista de medicamentos para su libre venta.
- Establecer en coordinación con los prestadores públicos de servicios de salud, el Listado Oficial de Medicamentos de obligatoria existencia en el Sistema Nacional de Salud.
- Autorizar, fijar y modificar el precio de venta máximo al público de los productos regulados en la Ley de Medicamentos, así como los precios de referencia.
- Realizar la vigilancia sobre los productos, actividades y establecimientos a los que se refiere esta Ley, dentro de las cuales se encuentran la farmacovigilancia, tecnovigilancia y la cosmetovigilancia.
- Percibir las tarifas o derechos que corresponda cobrar por los servicios que preste. Para el caso de los productos y servicios comprendidos en esta Ley, la Superintendencia deberá establecer dichas tarifas o derechos y presentarlos para la aprobación de la Asamblea Legislativa.

#### 3.1.2.4. Ámbito de aplicación.

La Ley actual se aplicará a todas las entidades públicas y autónomas, sin importar su naturaleza o el estatus otorgado por su legislación de creación. Esto incluye al Instituto Salvadoreño del Seguro Social, así como a personas naturales y jurídicas privadas que se dediquen de manera permanente u ocasional a las actividades reguladas por esta Ley.

#### 3.1.2.5. Finalidad de la Superintendencia.

La Superintendencia tiene como objetivo asegurar la calidad, eficacia, seguridad, disponibilidad, inocuidad, accesibilidad y uso racional de los productos regulados por esta Ley. Además, busca

fomentar precios más favorables para los medicamentos en el mercado, tanto para la población en general como para el sector público. Asimismo, promueve el derecho a la salud y la sanidad vegetal y animal.

Además de autorizar la investigación y desarrollo, formulación, fabricación, procesamiento, acondicionamiento, envasado, empaquetamiento, re-etiquetado, re-ensado, preparación, importación, exportación, aplicación, distribución, transporte, almacenamiento, comercialización, análisis de control de calidad, promoción, publicidad, patrocinio, prescripción, dispensación, evaluación e información de los medicamentos, suplementos nutricionales, dispositivos médicos, otras tecnologías sanitarias, cosméticos, productos higiénicos, productos químicos, alimentos, alimentos para regímenes especiales, bebidas en general, tanto de uso humano como de uso veterinario; alcohol, tabaco, dispositivos de liberación de nicotina o similares sin nicotina, e insumos para uso agropecuario.

### **3.2. Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET).<sup>9</sup>**

Fundado en 1992, es un Proyecto Regional que tiene como finalidad facilitar la armonización de normas, registros y controles de medicamentos veterinarios entre los países miembros. El Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET) es una entidad de orden técnico, público – privado, creada dentro del marco de la Comisión Regional para las Américas y la Representación Regional de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE).

Los objetivos del CAMEVET son los siguientes:

- Análisis de propuestas: Se analizan las propuestas de creación y modificación de Normas, Directrices y Recomendaciones de la OIE. Luego, se elaboran propuestas técnicas para la consideración de los Puntos Focales y/o los jefes de áreas de registros de Productos Veterinarios de los Países Miembros.
- Mejoramiento continuo: Se impulsa el mejoramiento continuo de las áreas de registro y control de productos veterinarios.
- Comunicación y cooperación: Se facilita la comunicación y cooperación entre los sectores oficiales y privados involucrados.

- Capacitación y divulgación: Se apoya la capacitación de los Puntos Focales de Productos Veterinarios y/o los jefes/encargados de registros de los Servicios Veterinarios y Miembros Adherentes, además de realizar actividades de divulgación sobre estos temas.
- Organización de reuniones y conferencias: Se encarga de organizar y participar en reuniones y conferencias relacionadas con los fines del Comité.
- Vinculación con organismos similares: Busca establecer conexiones con organismos similares y, si es apropiado, unirse a ellos.
- Promoción del intercambio técnico y científico: Fomenta el intercambio de conocimientos técnicos y científicos.
- Armonización regional de normas de registro y control: Trabaja para lograr la armonización regional de las normas relacionadas con el registro y control de medicamentos veterinarios, vacunas y pruebas de diagnóstico.
- Búsqueda de excelencia en la calidad: Participa activamente en la búsqueda de la excelencia en la calidad de los medicamentos veterinarios, vacunas y medios de diagnóstico utilizados en la región.

### 3.2.1. Regulación sanitaria en la región centroamericana.<sup>10</sup>

Los Comités Técnicos de Normalización y Reglamentación Técnica en la Región Centroamericana son los encargados de estudiar y adoptar los Reglamentos Técnicos. Estos comités están conformados por representantes de diversos sectores, como el académico, el consumidor, la empresa privada y el gobierno. Su objetivo es establecer condiciones y requisitos para productos, servicios o procesos, garantizando así la calidad, seguridad y eficiencia en la región

### 3.2.2. RTCA 65.05.51:18 Medicamentos veterinarios, productos afines y sus establecimientos. Requisitos de registro sanitario y control.

El Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 65.05.51:18. Medicamentos veterinarios, productos afines y sus establecimientos. Requisitos de registro sanitario y control. Establece los requisitos para el registro sanitario y control de medicamentos veterinarios y productos afines en la región centroamericana. El objetivo principal de este reglamento es garantizar la calidad, eficacia

y seguridad de estos productos que se comercializan en los países de la región. A continuación, se detallan los requisitos establecidos en el RTCA 65.05.51:18 Medicamentos veterinarios, productos afines y sus establecimientos. Requisitos de registro sanitario y control:

- Documentación técnica: Los solicitantes deben presentar una serie de documentos que respalden la calidad, estabilidad, eficacia y seguridad de los medicamentos veterinarios y productos afines. Esto puede incluir estudios preclínicos y clínicos, informes de estabilidad, documentación sobre la producción y control de calidad, entre otros.
- Buenas Prácticas de Fabricación (BPM): Los fabricantes deben cumplir con las Buenas Prácticas de Fabricación establecidas por las autoridades competentes. Esto asegura que los productos se produzcan en condiciones higiénicas y controladas, garantizando su calidad y efectividad.
- Etiquetado y publicidad: Los medicamentos veterinarios y productos afines deben contar con un etiquetado adecuado que proporcione información clara y precisa para su uso seguro y correcto. La publicidad de estos productos también debe ser veraz y no engañosa.
- Modificaciones al registro: Cuando se desea realizar una modificación al registro previamente aprobado, como por ejemplo una modificación en el periodo de validez, cambio de envase primario, cambio de fabricante o una modificación en las condiciones de almacenamiento, se hace uso del Anexo E. Tipología y requisitos para las modificaciones al registro sanitario (Anotaciones Marginales) contenido en el Reglamento Técnico Centroamericano 65.05.51:18 Medicamentos veterinarios, productos afines y sus establecimientos. Requisitos de registro sanitario y control. (ver anexo No.1). En este anexo se detallan los requerimientos necesarios para llevar a cabo la modificación del registro. Es fundamental seguir estos procedimientos para garantizar la calidad y seguridad de los medicamentos veterinarios y productos afines en la región centroamericana.

3.2.3. RTCA 11.01.04:10. Productos farmacéuticos. estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano.

El Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 se refiere a los Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano, siendo esta la primera actualización del reglamento siendo aprobado el 13 de diciembre de 2013, entrando en vigor el 13 de junio de 2011.

Fue adoptado por los Subgrupos de Medicamentos y Productos Afines y de Medidas de Normalización de la Región Centroamericana. La oficialización de este reglamento técnico implica la aprobación por parte del Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO).

Teniendo como objetivo, establecer las directrices para efectuar los estudios de estabilidad con la finalidad de determinar el período de validez de los medicamentos. Aplicándose para todos aquellos medicamentos que sean importados o fabricados en el territorio de los Estados Parte.

### **3.3. Estudios de estabilidad.<sup>11</sup>**

Los estudios de estabilidad se efectúan para determinar el período de vida útil y las condiciones de almacenamiento en las cuales los productos farmacéuticos se mantienen dentro de las especificaciones sobre identidad, potencia, pureza y atributos vinculados a su eficacia y seguridad. En las formulaciones farmacéuticas, la degradación química y física son los fenómenos principales en las formas farmacéuticas sólidas, líquidas y semisólidas. La estabilidad microbiológica es crucial en productos no estériles y en productos estériles multidosis. Para demostrar la estabilidad de los productos farmacéuticos en su envase final, se deben emplear métodos apropiados. Estos métodos deben adaptarse a la forma farmacéutica específica del producto en estudio. Los procedimientos analíticos utilizados para evaluar la estabilidad química deben permitir la cuantificación del principio activo o de otros componentes de la formulación, incluso en presencia de productos de degradación. Además, las propiedades físicas relacionadas con la eficacia y seguridad de la formulación deben estudiarse utilizando una metodología adecuada que revele cualquier cambio en las propiedades originales. Los estudios de estabilidad deben considerar la zona climática correspondiente a la región donde se distribuirán los productos.

#### **3.3.1. Estudios de estabilidad sobre productos farmacéuticos.<sup>12,13</sup>**

La base de datos obtenidos durante los estudios de preformulación y formulación debe ser utilizada para la creación del programa de estabilidad para un producto farmacéutico. Las variables por estudiar a lo largo del estudio deben elegirse después de tener en cuenta los cambios potenciales que puedan surgir durante el almacenamiento.

Este enfoque estratégico es fundamental para garantizar la armonización y la eficiencia en la regulación de medicamentos veterinarios, promoviendo así la salud animal y la seguridad de los consumidores. La colaboración entre las partes interesadas es esencial para lograr estos objetivos comunes.

Los estudios involucran una serie de pruebas que se realizan en muestras obtenidas del producto farmacéutico, almacenados en condiciones ambientales controladas durante un periodo de tiempo definido por el tipo de estudio de estabilidad, entre las condiciones que se evalúan incluyen:

- Temperatura: se evalúa la estabilidad del producto a diferentes temperaturas que van desde refrigeración hasta condiciones de temperatura mayores a las cuales se almacenan aquellos productos que no requieren refrigeración o congelación para poder aproximarse a las condiciones de temperatura presentes durante el almacenamiento y transporte.
- Humedad: se analiza el efecto de la humedad relativa que pueda afectar al producto o a la cual el producto mantiene su estabilidad.
- Luz: en este parámetro se expone el producto a diferentes tipos de luz (luz visible, UV) para evaluar la sensibilidad del producto y principio activo a la degradación fotoquímica.

Debido a los diferentes atributos que se deben evaluar un producto farmacéutico a los cuales es susceptible de cambiar durante su almacenamiento y transporte, existen diferentes tipos de estudios en los cuales se determinan la estabilidad de un producto farmacéutico sometido a diferentes parámetros de temperatura, humedad, tiempo del estudio y condiciones de luz, entre ellos tenemos.

### 3.3.2. Importancia de las zonas climáticas. <sup>14</sup>

Las zonas climáticas son áreas geográficas con características específicas de humedad y temperatura. En todo el mundo, se han establecido diferentes sectores según las condiciones climáticas predominantes durante el año. La clasificación de las zonas climáticas de Grimm toma como referencia la latitud y considera cuatro zonas climáticas.

- Zona climática I: que considera una temperatura de 21°C y 45% de humedad relativa.
- Zona climática II: que considera una temperatura de 25°C y 60% de humedad relativa.
- Zona climática III: que considera una temperatura de 30°C y 35% de humedad relativa.

- Zona climática IV: que considera una temperatura de 30°C y 70% de humedad relativa.

A partir de octubre de 2005, durante el cuadragésimo Comité de Expertos sobre Especificaciones de Especialidades Farmacéuticas, se tomó la decisión de dividir la zona climática IV en dos categorías: Zona Climática IV a, Zona Climática IV b.

Como resultado, las zonas climáticas se clasificaron de la siguiente manera:

Zona climática I: que considera una temperatura de 21°C y 45% de humedad relativa.

Zona climática II: que considera una temperatura de 25°C y 60% de humedad relativa.

Zona climática III: que considera una temperatura de 30°C y 35% de humedad relativa.

- Zona climática IV A: Clima caliente y húmedo temperatura 30°C y humedad relativa 65%
- Zona climática IV B: Clima caliente y muy húmedo, temperatura 30°C y humedad relativa 75%.

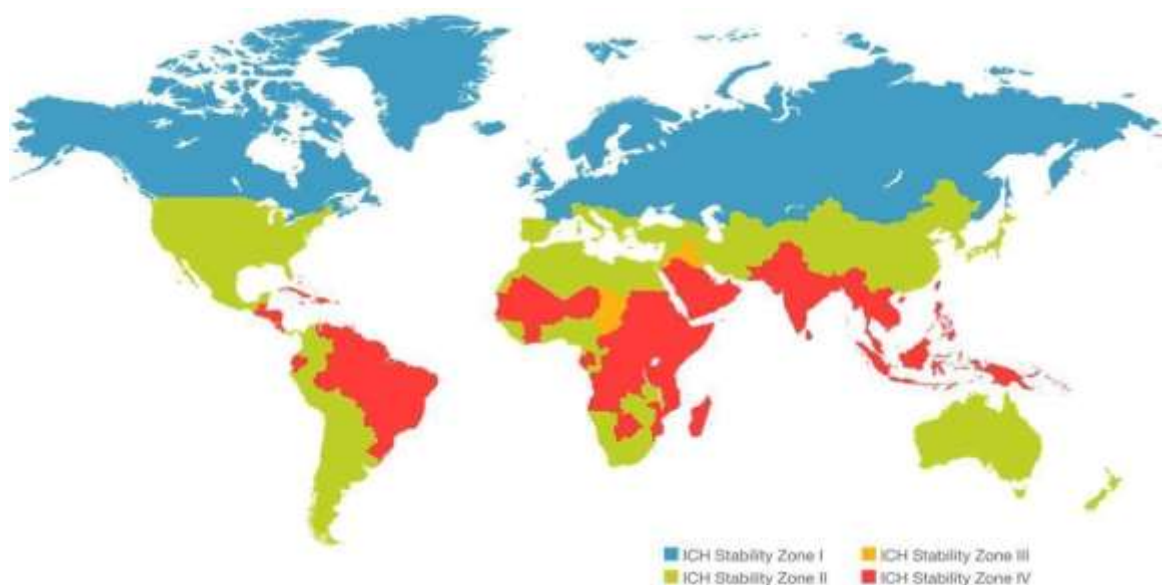
Los estudios de estabilidad para medicamentos veterinarios, tanto a largo como a corto plazo, se basan en condiciones de temperatura y humedad que representan las condiciones de almacenamiento experimentales en la cadena de distribución de las zonas climáticas del país donde se desea comercializar un producto farmacéutico de uso veterinario. Es fundamental garantizar que estos medicamentos mantengan su calidad y eficacia durante su vida útil, incluso en condiciones ambientales variables.

**Tabla N°1.** Zonas climáticas internacionales. <sup>15</sup>

Zona climática	Temperatura (°C)	Temperatura (MKT)	Humedad
<b>I. Templada</b> Japón Reino Unido Europa del Norte Canadá Rusia Estados Unidos	20	20 °C	45% HR

Tabla N° 1 (Continuación)

<b>II. Subtropical y mediterránea</b> Estados Unidos Japón Europa del Sur (Portugal-Grecia)	21.6	22°C	60% HR
<b>III. Cálido y seco</b> Irán Irak Sudán	26.4	27.9 °C	35% HR
<b>IV. Cálido y húmedo.</b> Brasil Ghana Indonesia Nicaragua El Salvador	26.7	27.4 °C	70% HR

Figura N°1. Mapa mundial de las condiciones del PCI (Convenio de inspección farmacéutica).<sup>16</sup>

### 3.3.3. Estudios de estabilidad como requisito para el registro, renovación y modificaciones al registro sanitario de productos farmacéuticos de uso veterinario.

Los estudios de estabilidad son un requisito indispensable para obtener el registro de un producto veterinario, los cuales deben ser presentados ante la autoridad regulatoria. Dichos estudios se realizan para evaluar la estabilidad física, química y microbiológica de un producto a lo largo de su vida útil, asegurando que mantenga su calidad, eficacia y seguridad durante su almacenamiento y uso. Los estudios de estabilidad son necesarios para demostrar que un producto veterinario es eficaz en las condiciones de almacenamiento recomendadas por el fabricante.

Es por ello que, los estudios de estabilidad son esenciales ya que, garantizan la calidad, eficacia y seguridad del producto farmacéutico durante su vida útil, también proporcionan información importante para establecer su fecha de vencimiento y las condiciones para el almacenamiento adecuadas para el producto.

### 3.3.4. Tipos de estudios de estabilidad.

#### 3.3.4.1. Estudios de estabilidad a corto plazo.<sup>17</sup>

Son estudios diseñados para aumentar la velocidad de degradación fisicoquímica de un producto farmacéutico mediante el uso de condiciones de almacenamiento drásticas, los datos obtenidos en estos estudios se pueden utilizar para poder evaluar los efectos químicos a corto plazo en condiciones aceleradas, este tipo de estudio por lo general tienen una duración de entre 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura de  $40^{\circ} \pm 2$  grados Celsius y humedad relativa de  $75 \% \pm 5\%$ , tanto la guía CAMEVET para la elaboración de estudios de estabilidad para medicamentos veterinario como la guía VICH GL 3 nos indican una serie parámetros a los cuales debe llevarse a cabo el estudio de estabilidad tomando en cuenta la zona climática IV.

### 3.3.4.2. Estudio de estabilidad a largo plazo.<sup>18</sup>

Según la guía CAMEVET, son estudios realizados a los productos farmacéuticos de uso veterinario bajo condiciones de almacenamiento correspondiente a la zona climática a la cual van dirigidos, durante un estudio de estabilidad a largo plazo se realizan pruebas periódicas en las muestras del medicamento almacenadas en condiciones controladas de temperatura, humedad y luz así como de parámetros fisicoquímicos y microbiológicos, con el objetivo de la determinación del periodo de vida útil del producto.

La duración de este estudio es Mínimo cada 6 meses los 2 primeros años de estudio (0, 6, 12, 18, 24 meses), y para cada año adicional posterior a los dos años iniciales, mínimo cada 12 meses (36, 48, 60 meses). Las condiciones a las cuales se lleva a cabo están detalladas en el la guía Camevet y además se puede tomar de referencia la guía VICH GL 3, ambas guías recomiendan condiciones de almacenamiento cercanas a los  $30 \pm 2$  grados Celsius y una humedad relativa de  $65 \pm 5$  %, para la zona climática IV.

**Tabla N°2.** Condiciones de almacenamiento, duración, periodo de tiempo y tamaño de muestra en estudios de estabilidad a largo y corto plazo.<sup>18</sup>

TIPO DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	TIEMPO DE ESTUDIO	FRECUENCIA DEL MUESTREO	NÚMERO DE LOTES
A largo plazo	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 65\% \pm 5\%$ HR	El tiempo mínimo de estudio deberá ser al menos el tiempo de vida útil que se quiera sustentar ante el ente regulador.	Debe ser de al menos 6 meses los primeros 2 años que dure el estudio es decir 0, 6,12,18 y 24 meses respectivamente y muestreo de al menos 12 meses para cada año posterior a los primeros dos.	3 lotes como mínimo de tamaño industrial o representativo.
A corto plazo	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\%$ HR	Mínimo de 6 meses	0, 3 y 6 meses	Mínimo 3 lotes tamaño industrial o representativo

En los estudios de estabilidad a largo y corto plazo se evalúan tanto los parámetros fisicoquímicos como los microbiológicos para asegurar la calidad y estabilidad del producto. Los parámetros fisicoquímicos incluyen aspectos como la apariencia, pH, solubilidad, pureza, contenido de principio activo, entre otros, mientras que los parámetros microbiológicos se refieren a la presencia y cantidad de microorganismos, como bacterias, levaduras y hongos.

#### 3.3.4.3. Estudio de estabilidad en uso. <sup>19</sup>

Estos tipos de estudios son diseñados para poder evaluar la estabilidad de los productos farmacéuticos de uso veterinario multidosis reconstituidas o para soluciones que deban diluirse o mezclarse para poder utilizarse a excepción de productos farmacéuticos de origen biológico. Este tipo de estudio debe diseñarse para poder simular lo más exacto posible su uso en la práctica, por lo cual se deberá tener en cuenta el volumen del llenado del envase, también si se realiza alguna dilución o reconstitución previo a su uso, por lo que deberán extraerse volúmenes similares a los que se utilizan en la práctica mediante los métodos de extracción indicados en el instructivo ya sea mediante alícuotas o mediante una vaciado mucho mayor dependiendo de la proporción de uso. El número de lotes a analizar debe ser de al menos dos lotes a escala piloto y al menos uno de ellos debería estar cerca del final de su vida útil para poder evaluar la eficacia de los conservantes, el periodo de estudio dependerá del tiempo que el fabricante desee respaldar después de utilizar por primera vez el producto.

#### 3.3.4.4. Estudios de fotoestabilidad. <sup>19</sup>

En este tipo de estudio se evalúa la exposición de un producto farmacéutico a la luz para determinar si dicha exposición a la luz causa alguna alteración y/o modificación en la acción terapéutica del medicamento. Normalmente este tipo de estudios se realizan sobre un solo lote. Estos estudios son especialmente importantes en el desarrollo y fabricación de productos farmacéuticos para determinar si el producto es capaz de mantener sus ingredientes activos inalterados bajo la exposición de la luz y así poder demostrar la calidad, seguridad y eficacia con las que fue elaborado. De igual manera dicho estudio ayuda a determinar si el empaque primario en el que se ha

almacenado el producto y se desea comercializar, logra mantener la protección necesaria para los efectos que puede causar la exposición del producto a la luz.

#### 3.3.4.5. Diseños reducidos de estudios de estabilidad: Diseño de los extremos y Diseño de matriz.<sup>19</sup>

**Diseño de extremos:** En el estudio de estabilidad de los extremos solo se evalúan las muestras pertenecientes a los extremos de los factores como la concentración, cierre del envase y tamaño del envase/llenado, son ensayadas en todos los intervalos de tiempo en un estudio completo, es decir que si tiene un producto farmacéutico que cuenta con al menos tres presentaciones de envase diferente ( 5, 10 y 15 ml) pero a la misma concentración; el estudio asume que la estabilidad de los volúmenes intermedio se encuentra representada por los extremos ( 5 y 15 ml ).

**Diseño de matriz:** Es aquel en donde las muestras para cada combinación de factores no se ensayan en su totalidad o en todos los intervalos de tiempo. Este tipo de diseño asume que el subconjunto de muestras analizadas representa el total de muestras para ese intervalo específico.

### **3.4. Importancia del desarrollo de los estudios de estabilidad de medicamentos de uso veterinario.<sup>20</sup>**

Uno de los objetivos fundamentales de los estudios de estabilidad es proveer evidencia sobre las diferentes variaciones en la calidad de una sustancia o producto farmacéutico de uso veterinario el cual es sometido a la influencia de diferentes factores ambientales como la temperatura, humedad e iluminación a fin de poder establecer el periodo de vida útil para el producto que se desea registrar, ya que el fabricante está obligado a garantizar la calidad, eficacia e inocuidad a lo largo de todo el periodo de vida útil del producto con el objetivo de ofrecer al consumidor un producto seguro y eficaz.

El desarrollo de los estudios de estabilidad permite a las instituciones encargadas de velar por el registro, renovación y modificación post-registro en el país en el cual se desea comercializar el producto, Obtener un respaldo con el cual se garantiza que en el periodo de vida que el fabricante

establece el principio activo con el que cuenta el producto farmacéutico se mantenga estable y que las alteraciones que sufra se encuentren dentro de los rangos aceptables de degradación.

Además, otras de las razones cruciales para el desarrollo de estudios de estabilidad a productos farmacéuticos de uso veterinario son:

- Regulación y cumplimiento normativo: Las autoridades regulatorias, como lo son el Ministerio de Agricultura a través del Área de Registro y Fiscalización de Medicamentos de Uso Veterinario y Afines de la Oficina de Registro y Fiscalización de Productos de Uso Agropecuario es el organismo regulador que se encarga de solicitar y verificar estudios de estabilidad para respaldar el periodo de vida útil de los productos farmacéuticos de uso veterinario, esto en cumplimiento de los requisitos establecidos en el RTCA 65.05.51:18.
- Confiabilidad del producto: Los estudios de estabilidad ayudan a determinar la durabilidad del medicamento bajo diferentes condiciones ambientales (temperatura, humedad, luz). Esto permite a los fabricantes ofrecer productos confiables que cumplen con las expectativas de los consumidores y los médicos veterinarios que hacen uso de ellos.
- Prevención de pérdidas económicas: La estabilidad adecuada de los medicamentos reduce las pérdidas económicas debido a productos vencidos o deteriorados. Esto beneficia tanto a los fabricantes como a los distribuidores y consumidores finales, ya que se puede conocer con certeza la fecha de caducidad de un medicamento y así evitar la administración del mismo una vez se encuentre vencida la fecha establecida para su validez y que éste ocasione reacciones adversas en los animales a los cuales se les administra.
- Innovación y mejora continua: Los estudios de estabilidad también pueden identificar áreas de mejora en las formulaciones y los métodos de fabricación. Esto impulsa la innovación y el desarrollo de medicamentos obteniendo así medicamentos más robustos y eficaces.

## **CAPÍTULO IV**

## 4.0 DISEÑO METODOLÓGICO.

### 4.1 Tipo de estudio.

Bibliográfico: la investigación se orientó como una herramienta de uso para establecer los requerimientos y condiciones estipulados en las diferentes normativas referentes a estudios de estabilidad de productos farmacéuticos, como, la Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios (CAMEVET), siendo El Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET) un proyecto regional que tiene como finalidad facilitar la armonización de normas, registros y controles de medicamentos veterinarios entre los países miembros . y RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano, determinando así, de qué manera se debe de llevar a cabo un estudio de estabilidad, sus deficiencias, limitaciones y la forma correcta en la cual debe presentarse un informe de estudio de estabilidad como requerimiento al cumplimiento del proceso de registro nuevo, marginaciones y/o renovación de registro de productos farmacéuticos de uso veterinario ante el ente regulador MAG – Superintendencia.

Transversal: Se recopilaron y analizaron los requisitos presentes en las normativas actuales vigentes en cuanto a la elaboración y presentación de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos, a través de una matriz comparativa para evidenciar requisitos y condiciones en común así como las diferencias presentes en ambas normativas y a partir de ello poder plantear una propuesta de guía de estudios de estabilidad para productos farmacéuticos de uso veterinario, durante un tiempo comprendido entre los meses de enero a octubre de 2024.

Prospectivo: La investigación, servirá como guía y fuente de información bibliográfica, para estudiantes, profesionales Químicos Farmacéuticos, laboratorios y usuarios en general encargados de la elaboración, presentación y evaluación de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos de uso veterinario como requisito para la obtención del registro sanitario, renovación o modificación de registro sanitario, ya que con la entrada en vigencia de una nueva ley de Superintendencia de Regulación Sanitaria (SRS), como encargada de otorgar los registros

sanitarios para los diferentes productos farmacéuticos se requiere una guía para estudios de estabilidad de productos farmacéuticos con requisitos más puntuales y completos.

#### 4.2 **Investigación bibliográfica.**

La investigación bibliográfica se realizó en los siguientes lugares:

- Repositorio de la Universidad de El Salvador.
- Portal del Ministerio de Agricultura y Ganadería.
- Portal Dirección Nacional de Medicamentos
- Portal de Transparencia
- Internet.

#### 4.3. **Ámbito de aplicación.**

Se inició el proceso de investigación realizando una búsqueda de las siguientes guías y reglamentos normativos.

Se refirió a la documentación técnico-científica correspondiente a los estudios de estabilidad para medicamentos de uso veterinario, en los cuales se destacaron: la Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinario (CAMEVET), la cual establece los requerimientos mínimos para la realización de estudios de estabilidad en medicamentos veterinarios. Incluye aspectos como la variación en la calidad de los productos a lo largo del tiempo bajo la influencia de factores ambientales como la temperatura y humedad.

Y como normativa de referencia en cuanto a estudios de estabilidad se destaca el RTCA 11.01.04:10.

De cada una de las guías de referencia se realizó lo siguiente:

- Se revisó toda la documentación y se extrajeron los requisitos correspondientes a los diferentes estudios de estabilidad.
- Estos requisitos se tomaron como base para la elaboración de una matriz comparativa en donde se expusieron los requisitos de cada normativa con el fin de identificar que requisitos

presentaban puntos en común, así como también se detallaron y analizaron aquellos requisitos que son diferenciales en cuanto a estudios de estabilidad de productos farmacéuticos.

- Posteriormente estos requisitos fueron analizados e interpretados para poder brindar las recomendaciones necesarias en base a lo establecido en las diferentes normativas, y en base a ello llevar a cabo la elaboración de una propuesta de guía de estudio de estabilidad para productos farmacéuticos de uso veterinario, con el fin de proporcionar un documento de consulta para la elaboración de estudios de estabilidad para el registro, modificación y/o renovación de medicamentos de uso veterinario en El Salvador. Para lo cual se pretende realizar en un periodo comprendido de mayo 2024 a agosto de 2024

#### **4.4. Métodos e instrumentos.**

El método de investigación que se utilizó fue el bibliográfico para elaborar el modelo de matriz comparativa en la que se enlistaron y explicaron los requisitos indicados para la realización de un estudio de estabilidad de un medicamento veterinario, dichos requisitos establecidos en la Guía (CAMEVET) y el RTCA 11.01.04:10.

Esto consistió en la elaboración de un cuadro comparativo en el cual se detallaron cada uno de los requisitos establecidos en las dos normativas para la realización de un estudio de estabilidad, este cuadro se dividió en 4 columnas las cuales se indican de la siguiente manera:



La columna I, requisitos estipulados en la Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios del Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET).

La columna II, requisitos estipulados en RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano.

La columna III, se interpretó, y se describió de una manera breve lo que trata cada requisito, para que el usuario pueda comprender de una mejor cada uno de ellos.

En la columna IV, se detalló qué documentos deben presentarse, además se dieron recomendaciones de qué tipo de documentos se pueden adicionar para cumplir con cada requisito.

**Tabla N°3.** Modelo de matriz comparativa entre Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios del comité de las Américas de medicamentos veterinarios (CAMEVET). Y RTCA 11.01.01:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano vigentes.

	<p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA</p>		
<p>MATRIZ COMPARATIVA</p>			
<p>Requisitos según Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios del comité de las Américas de medicamentos veterinarios (CAMEVET).</p>	<p>Requisitos según RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano vigente.</p>	<p>Interpretación del requisito</p>	<p>Documentación para presentar. Recomendaciones</p>

Fuente: Elaboración propia.

Como instrumento para la realización del ejemplo de informe de estudio de estabilidad para presentar en el registro y post-registro sanitario de un producto farmacéutico de uso veterinario ante la autoridad reguladora de El Salvador. Se tomaron como base los requisitos establecidos en la Guía CAMEVET y en el numeral 5.7. Informe del estudio de estabilidad del RTCA 11.01.04:10, en el numeral 6, denominado: Información a incluir en el formato para presentar resultados de

estudios de estabilidad para determinar los datos a presentar en el informe de estudio, y como base para el formato de dicho informe se utilizó el Apéndice 2 Pruebas de estabilidad: formulario recapitulativo del Anexo 5 del informe 34 de la PAHO.

Teniendo como disposición general que, para llevar a cabo el registro sanitario, renovación y/o modificación de un producto farmacéutico de uso veterinario en el país, se debe contar con un estudio de estabilidad, el cual debe ser realizado según las recomendaciones de condiciones y requisitos que se establecerán en la propuesta de esta guía.

## **CAPÍTULO V**

## 5.0 RESULTADOS

### 5.1 Recopilación de los requisitos vigentes expuestos en la guía para elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios del Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET).

Para poder dar cumplimiento a este objetivo se revisaron cada uno de los apartados presentes en la guía Camevet para estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios, se extrajeron únicamente los requisitos que son los adecuados para la zona climática del país, tanto para estudios de estabilidad a largo plazo como para estudios de estabilidad a corto plazo. A continuación, se presentan los requisitos para ambos estudios en las siguientes tablas.

Para la realización de estudios de estabilidad a corto plazo la guía Camevet propone condiciones de almacenamiento de cuarenta grados Celsius con una diferencia de más o menos dos grados Celsius y una humedad relativa de 75 % con un margen del más o menos 5% para la zona climática IV la cual es la zona en la que se ubica nuestro país estos estudios tienen una duración de 6 meses en los cuales se realizan muestreo cada 3 meses y un muestreo al inicio del estudio, en los cuales se utilizan un mínimo de 3 lotes de tamaño industrial.

**Tabla N°4.** Condiciones de almacenamiento, duración del estudio, tiempos de muestreo y condiciones de los lotes para realizar estudios de estabilidad a corto plazo medicamentos destinados a almacenarse a temperatura ambiente.<sup>9</sup>

Condiciones de almacenamiento	40°C ± 2°C / 75 % ± 5% HR	Para zona climática IV
Duración del estudio	6 meses	
Frecuencia del muestreo	mínimo 0, 3 y 6 meses	
Tamaño y número de lotes	Se deben utilizar mínimo 3 lotes de tamaño industrial o representativo	
Motivo del estudio	Utilizados en casos que el registro requiera de una modificación de formulación, fabricante o procedimiento	

En cuanto a requisitos para la realización de estudios estabilidad a largo plazo la guía Camevet nos proporciona una serie de condiciones tanto para aquellos productos que están destinados a almacenarse en refrigeración como para los productos que se mantendrán a temperatura ambiente.

Respecto a los requisitos a cumplir para productos destinados a comercializarse a temperatura ambiente tenemos como condiciones de almacenamiento una temperatura de 30°C con una variación de más o menos 2°C y una humedad relativa de 65 % con una variación de más o menos el 5%. En el cual la duración del estudio debe tener por lo menos el tiempo que se desea sustentar como periodo de vida útil para el producto en estudio, la duración del estudio normalmente es mayor a 12 meses. En cuanto a la frecuencia del estudio estos deben realizarse al menos cada 6 meses los 2 primeros años de estudio (0, 6, 12, 18, 24 meses) y para cada año adicional posterior a los dos iniciales, mínimo cada 12 meses (36, 48,60 meses), y el tamaño y número de lote debe ser mínimo 3 lotes de tamaño industrial o representativo. Esta guía también nos ofrece los requisitos para realizar estudios de estabilidad para productos destinados a almacenarse en refrigeración.

Para este tipo de estudios las condiciones establecidas son las siguientes la temperatura debe encontrarse en 5°C con una variación de más o menos 3°C sin humedad relativa. Igualmente, estos estudios tienen una duración igual o mayor a 12 meses con una frecuencia de muestreo de cada 6 meses los 2 primeros años de estudio (0, 6, 12, 18, 24 meses) y para cada año adicional posterior a las dos iniciales, mínimo cada 12 meses (36, 48,60 meses) y un tamaño y número de lote de mínimo 3 lotes de tamaño industrial o representativo (El lote representativo no será menor del 10% del tamaño del lote industrial.)

**Tabla N° 5.** Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo de medicamentos destinados a almacenarse a temperatura ambiente.<sup>9</sup>

Condiciones de almacenamiento	30 °C ± 2°C / 65 % HR	Zona climática IV
Duración del estudio.	12 meses o Más	
Frecuencia del muestreo	Cada 6 meses (0, 6, 12, 18, 24 meses) y para cada año adicional posterior a las dos iniciales, mínimo cada 12 meses (36, 48,60 meses)	

**Tabla N° 5.** (Continuación)

Tamaño y número de lotes	Se deben utilizar mínimo 3 lotes de tamaño industrial o representativo	Zona climática IV
Motivo del estudio	Estudios realizados para presentar al momento de solicitar el registro, modificación al registro o comprobación del periodo de vida útil.	

**Tabla N° 6.** Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo de medicamentos destinados a almacenarse en refrigeración.<sup>9</sup>

Condiciones de almacenamiento	5°C ± 3°C	Para zona climática IV
Duración del estudio	12 meses o más	
Frecuencia del muestreo	Cada 6 meses (0, 6, 12, 18, 24 meses) y para cada año adicional posterior a las dos iniciales, mínimo cada 12 meses (36, 48, 60 meses)	
Tamaño y número de lotes	Se deben utilizar mínimo 3 lotes de tamaño industrial o representativo	

Esta guía además cuenta con una serie de notas que pueden servir para optar por el estudio de estabilidad que más se apegue a nuestra necesidad.

- Los requisitos mínimos para la aprobación de la estabilidad del producto en ocasión del registro inicial consisten en la presentación del estudio de estabilidad acelerada completo hasta el mínimo de 6 meses. De este modo se otorgará un período de validez provisorio de

2 años para el producto hasta la conclusión de los estudios de estabilidad a largo plazo, que son los que definirán el período de validez definitivo.

- Los parámetros mínimos a evaluar deben corresponder a aquellos declarados en las especificaciones de calidad de producto terminado de la solicitud de registro. Se deben considerar parámetros químicos (Ej. cuantificación), microbiológicos (Ej.: esterilidad), físicos (Ej.: tamaño de partícula), entre otros que sean indicadores de estabilidad. Los productos de degradación deberán ser evaluados previamente y serán cuantificados cuando tengan relevancia terapéutica o toxicológica.
- Cuando se trate de productos para reconstituir, se debe presentar adicionalmente un estudio de estabilidad del producto reconstituido, que avale el período de validez después de su preparación. Si la utilización es inmediata y total no se requiere este estudio, indicándose esta condición en los rótulos del producto. Adicionalmente, deberá demostrarse la estabilidad química y/o microbiológica del solvente cuando se aplique, a lo menos durante el mismo periodo de vida útil del producto.
- Los estudios de estabilidad deben desarrollarse en el mismo empaque primario que se comercializara el producto.
- En el caso de productos que se comercializan en varias presentaciones con envases de un mismo material, el estudio de estabilidad se realizará como mínimo, en el envase de menor tamaño ya que éste es el que presenta las condiciones más desfavorables en cuanto a la relación superficie del envase en contacto con el producto. Si existen dos o más envases de diferente material se deben realizar estudios en cada material de envase, salvo que se entreguen pruebas técnicas del material de envase que represente mayor riesgo de deterioro del producto, en cuyo caso el estudio debe ser realizado sobre este último.

Además, la guía CAMEVET enlista una serie de datos que se deben cumplir la presentación de un estudio de estabilidad en los cuales tenemos.

- Título
- Nombre del producto
- Nombre del laboratorio que elaboró los lotes

- Nombre del laboratorio responsable del estudio
- Nombre y firma del profesional responsable
- Datos generales del estudio como fecha de fabricación, tipo y tamaño del envase, tipo de estudio y tiempo del estudio, número de lote, condiciones de almacenamiento, duración del estudio.
- Composición cualitativa y cuantitativa completa del producto
- Tipo de material y especificación del envase primario
- Tabla de datos de concentración versus tiempo
- De acuerdo a metodología utilizada se podrá requerir validación de la misma
- Cálculos matemáticos, análisis estadísticos y gráficos para determinar el periodo de vida útil.
- Conclusiones del estudio

## **5.2. Recopilación de los requisitos establecidos en el RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano.**

Respecto a los requisitos estipulados en este RTCA, en este reglamento se abarcaron estudios de estabilidad a corto plazo, largo plazo y fotoestabilidad. Por lo que se describieron los requisitos establecidos en dicho reglamento de acuerdo a las condiciones establecidas para cada uno de los estudios.

- Condiciones para realizar estudios acelerados de estabilidad.

Este tipo de estudio aplica para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro

Se detallan condiciones para la realización de un estudio de estabilidad acelerado a diferentes condiciones de almacenamiento.

**Tabla N° 7.** Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación.<sup>1</sup>

Condiciones de almacenamiento	Frecuencia del análisis:	Números de lotes:
40° C ± 2° C con 75 % ± 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas.	Inicial, 90 días, 180 días	3 lotes piloto o 3 lotes de producción o su combinación con la formulación y el material de empaque / envase primario sometido a registro.
40° C ± 2° C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	Inicial, 90 días, 180 días	

Para cada tipo de estudio de estabilidad detalla una serie de notas, para indicar o recomendar alternativas para la realización de los estudios siempre destinado para la zona climática IV:

- También puede recomendarse el almacenamiento a temperaturas más altas, por ejemplo: 3 meses 45°C. 50°C y 75 % de Humedad Relativa para la zona IV.
- Se aceptan para objeto de este Reglamento Técnico, como mínimo 3 intervalos analíticos: Inicial, final y uno intermedio de los cuales éste último, puede presentarse a un tiempo menor o mayor de 90 días. Se aceptan también 4 o más intervalos para apoyar el estudio.

Como podemos observar en los requisitos para medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación se establecen condiciones de almacenamientos para forma farmacéutica, sin embargo, se mantienen las mismas condiciones, frecuencia de análisis y número de lotes para ambas formas farmacéuticas

De igual manera da la recomendación de poder realizar estudio de estabilidad a condiciones intermedias, detallando tanto el tiempo del estudio, las condiciones de almacenamiento y los intervalos analíticos.

**Tabla N° 8.** Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que requieren refrigeración.<sup>1</sup>

Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia del análisis:	Números de lotes:
25° C ± 2° C con 60% ± 5% de humedad relativa	No menor de 6 meses	Inicial, 3 y 6 meses.	3 lotes piloto o 3 lotes de producción o su combinación con la formulación y el material de empaque / envase primario sometido a registro.

- En cuanto a estudios de Fotoestabilidad:

El empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible debe proporcionar protección a la luz y demostrar que el producto es estable, por lo cual detalla los requisitos para llevar a cabo este estudio.

- Condiciones de almacenamiento: luz natural o artificial que simule condiciones normales
- Periodo mínimo: durante 3 meses.
- Frecuencia del análisis: Inicial y final.
- Números de lotes: 1 solo lote

Si se cuenta con empaques que estén destinados para proteger el medicamento de la exposición a la luz, únicamente se solicita los siguiente:

En el caso que el producto lleve un empaque que lo proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección.

Para el caso que el medicamento no llegue a cumplir con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en los numerales anteriores, deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo.

- Condiciones de almacenamiento: bajo condiciones controladas.
- Periodo mínimo: tiempo en que se propone conservar o usar el producto.

- Frecuencia del análisis: tiempo inicial, a los 12 meses y el compromiso de presentar los resultados al finalizar los 2 años del estudio.

Cuando en el curso de estudios acelerados se producen cambios significativos se deben efectuar otras pruebas en condiciones intermedias,

por ejemplo:

Condiciones de almacenamiento:  $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $60\% \pm 5\%$  de humedad relativa.

En este caso, la solicitud inicial de registro farmacéutico incluirá datos de al menos 6 meses, provenientes de un estudio de un año

Se permitirá presentar estudios de estabilidad, utilizando las técnicas de bracketing el cual es un diseño de programa de estudio de estabilidad en el cual solo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño tales como concentración y tamaño del empaque son analizados en todos los tiempos, y de igual manera se puede utilizar la técnica matrixing también denominado diseño de análisis de matriz, la cual es una técnica estadística que se emplea para llevar a cabo estudios de estabilidad en los que en cada tiempo de toma de muestras solamente se analiza una fracción del total de muestras sometidas a las condiciones definidas para el estudio. En ambos casos los estudios se realizan con muestras de 3 lotes.

- Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo:

Se efectúan en 3 lotes pilotos o 3 lotes de producción o su combinación en condiciones controladas de almacenamiento según zona climática IV, por un período mínimo, igual al período de caducidad tentativo.

Para confirmar el período de caducidad de un medicamento:

Periodo:

- Primer año: tiempo inicial, tiempo intermedio y 12 meses.
- Segundo año: 24 meses.
- Tercer año: cada 12 meses hasta un máximo de 5 años.

NOTAS:

- Los productos que contienen principios activos menos estables y las formulaciones que no se prestan a estudios experimentales en relación con el almacenamiento a temperatura

elevada (por ejemplo, supositorios), necesitarán estudios de estabilidad en tiempo real más extensos. El tiempo de conservación propuesto no excederá el doble del período que abarquen los estudios en tiempo real.

- En productos líquidos y semisólidos puede obviarse el requerimiento de la humedad relativa controlada, para la realización de este tipo de estudios.
  - Condiciones para realizar estudios de estabilidad en medicamentos que requieren refrigeración.

Las condiciones de almacenamiento para este estudio son de:  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ , con un periodo mínimo de tiempo no menor de 12 meses y una frecuencia de análisis en tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses

- Condiciones para realizar estudios de estabilidad en medicamentos que requieren congelación

Condiciones de almacenamiento de  $-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ , con un periodo mínimo de tiempo no menor de 12 meses y una frecuencia del análisis en tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses

Como podemos observar el RTCA 11.01.04:10 indica requisitos y lineamientos bien detallados para cada tipo de estudio en las condiciones indicadas, de igual manera deja recomendaciones en formatos de notas que ayudan a determinar, desarrollar, cumplir y presentar de mejor manera los estudios de estabilidad realizados a los productos.

Por otro lado, el RTCA 11.01.04:10 nos proporciona una serie de parámetros a presentar en un informe de estudio de estabilidad, detallándolos de la siguiente manera:

Información a incluir en el formato para presentar resultados de estudios de estabilidad

Un estudio de estabilidad debe contar con la siguiente información:

Información general:

- Nombre comercial y genérico del producto
- Forma farmacéutica y concentración del principio activo
- Nombre del fabricante y país
- Tamaño del lote de producción
- Fecha de inicio del estudio y cuando aplique fecha de finalización.

- Condiciones del estudio
- Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las justificaciones, en caso de que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25 °C y 30 °C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.
- El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

Detallando de esta manera se obtiene un informe de estudio de estabilidad más detallado y de fácil revisión e interpretación para los encargados en las entidades regulatorias de la revisión de este tipo de informes.

### **5.3.Elaboración de un modelo de matriz comparativa en la cual se enlisten los requisitos presentes tanto en el RTCA de estudios de estabilidad de medicamentos de uso humano como en la guía Camevet, explicando cada uno de los requisitos a cumplir para la realización de un estudio de estabilidad para un medicamento de uso veterinario.**

A continuación, se presenta en la tabla N° 9 la matriz comparativa en la cual están descritos en las primeras dos columnas, los requisitos que están contenidos en la Guía CAMEVET y en el RTCA 11.1.04:10, en la columna tres se describió cada uno de los requisitos y en la columna se detalló que documentos se deben presentar para poder cumplir con cada uno de los requisitos ante la autoridad reguladora.

**Tabla N° 9.** Matriz comparativa de requisitos presentes en la Guía Camevet y el RTCA 11.01.04:10.



	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA		
<b>MATRIZ COMPARATIVA</b>			
Requisito según Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios del comité de las Américas de medicamentos veterinarios (CAMEVET).	Requisitos según RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano vigente.	Interpretación del requisito	Documentación para presentar. Recomendaciones
<b>ESTUDIOS ACELERADOS DE ESTABILIDAD.</b>			
Debe presentarse para obtener un periodo de validez provisional de 2 años	Se aplica para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro	Este tipo de estudio se presenta para poder obtener un periodo de validez provisorio para el producto.	Para poder obtener un periodo de vencimiento tentativo, se requiere que los datos analíticos obtenidos en el estudio se encuentren dentro de los parámetros de las especificaciones de estabilidad.

Tabla N° 9 (continuación).

<p>Condiciones para productos terminados destinados a almacenarse a temperatura ambiente durante su comercialización</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Condiciones de almacenamiento requerida de <math>40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}</math> con una humedad relativa del 75 % <math>\pm 5\%</math> HR</li> <li>- Duración del estudio de 6 meses</li> <li>- Frecuencia del muestreo de 0,3,6 meses</li> <li>- Tamaño de los lotes y el número de los mismo debe ser de 3 y el tamaño debe ser industrial o representativo</li> </ul>	<p>Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que no requieren refrigeración ni congelación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Condiciones de almacenamiento: <ul style="list-style-type: none"> <li><math>40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}</math> con 75 % <math>\pm 5\%</math> de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas.</li> <li><math>40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}</math> para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas</li> </ul> </li> <li>- Frecuencia del análisis: <ul style="list-style-type: none"> <li>Inicial, 90 días, 180 días</li> <li>Inicial, 90 días, 180 días</li> </ul> </li> <li>- Números de lotes: 3 lotes piloto o 3 lotes de producción o su combinación con la formulación y el material de empaque / envase primario sometido a registro.</li> </ul>	<p>En este apartado se definen las condiciones de temperatura y humedad en las cuales deben de llevarse a cabo las pruebas necesarias durante el estudio de estabilidad, de igual manera se indica la frecuencia con la cual deberá realizarse los análisis, el número y tamaño de lote a utilizar</p>	<p>Las condiciones de temperatura y humedad deben estar detalladas en el estudio de estabilidad, el tiempo en el cual se realizan los intervalos de análisis detallando los hallazgos en las pruebas realizadas para poder determinar si estas se encuentran dentro de las especificaciones del producto, así mismo debe detallarse el número de lote utilizados y el tamaño de estos, indicando si se utilizó tamaño industrial o representativo (piloto).</p>
---	--	--	---

Tabla N° 9 (continuación).

N/A	<p>NOTAS.: 1) También puede recomendarse el almacenamiento a temperaturas más altas, por ejemplo: 3 meses 45°C. 50°C y 75 % de Humedad Relativa para la zona IV.</p> <p>2) Se aceptan para objeto de este Reglamento Técnico, como mínimo 3 intervalos analíticos: Inicial, final y uno intermedio de los cuales éste último, puede presentarse a un tiempo menor o mayor de 90 días. Se aceptan también 4 o más intervalos para apoyar el estudio.</p>	En el caso de querer realizar un estudio de estabilidad en un periodo de tiempo menor al estipulado pueden hacerse uso de condiciones de almacenamiento mayores.	Deberán detallarse las condiciones de almacenamiento modificadas, las cuales deben ser de mayores o iguales a 45°C, así como también especificar los tiempos de muestreo los cuales deben ser mínimo 3 periodos. Debe quedar plasmado en el informe del estudio la justificación del porqué se decidió realizar el estudio de estabilidad en condiciones diferentes al establecido.
Condiciones para productos terminados destinados a almacenarse en refrigeración durante su comercialización	Condiciones para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos que requieren refrigeración, Condiciones de almacenamiento: 25° C ± 2° C	Se indican las condiciones bajo las cuales puede realizarse un estudio de estabilidad acelerado para medicamentos	Detallar la temperatura a la que debe almacenarse por ser un producto formulado para mantenerse en condiciones de refrigeración.

**Tabla N° 9** (continuación).

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Condiciones de almacenamiento requerida de <math>25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}</math> con una humedad relativa del <math>60\% \pm 5\%</math> HR</li> <li>- Duración del estudio de 6 meses</li> <li>- Frecuencia del muestreo de 0,3,6 meses</li> </ul> <p>Tamaño de los lotes y el número de los mismo debe ser de 3 y el tamaño debe ser industrial o representativo</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- con <math>60\% \pm 5\%</math> de humedad relativa.</li> <li>- Periodo mínimo: No menor de 6 meses.</li> <li>- Frecuencia del análisis: Inicial, 3 y 6 meses.</li> </ul> <p>Números de lotes: 3 lotes piloto o 3 lotes de producción o su combinación con la formulación y el material de empaque / envase primario sometido a registro.</p>	<p>que pretenden almacenarse bajo condiciones de refrigeración durante su comercialización</p>	<p>describirse las condiciones bajo las cuales se realiza el estudio de estabilidad detallando frecuencia del muestreo, número de lotes a evaluar, así como el tamaño de lote destinado para el estudio.</p>
<p>N/A</p>	<p>Si el medicamento en estudio no cumple con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en los numerales anteriores, deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo.</p>	<p>sí al momento de realizar un estudio de estabilidad acelerado para medicamentos, se observa que los resultados de los parámetros evaluados se encuentran fuera de</p>	<p>cuando en uno de los muestreos realizados los parámetros evaluados se encuentran fuera de las especificaciones se deberá realizar un estudio de estabilidad a largo plazo con las condiciones que se requieran ya</p>

Tabla N° 9 (continuación).

	<p>Condiciones de almacenamiento: bajo condiciones controladas.</p> <p>Periodo mínimo: tiempo en que se propone conservar o usar el producto.</p> <p>Frecuencia del análisis: tiempo inicial, a los 12 meses y el compromiso de presentar los resultados al finalizar los 2 años del estudio.</p>	<p>las especificaciones, se deberá realizar un estudio de estabilidad a largo plazo</p>	<p>Sea para un producto destinado a almacenarse a temperatura ambiente o en refrigeración.</p>
<p>Cuando hay cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerado se pueden realizar ensayos adicionales en condiciones intermedias, dichos cambios deben ser sustentados.</p>	<p>Cuando en el curso de estudios acelerados se producen cambios significativos se deben efectuar otras pruebas en condiciones intermedias, por ejemplo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Condiciones de almacenamiento: <math>30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm</math></li> </ul>	<p>Si al momento de llevar a cabo el estudio de estabilidad acelerado, se observa que los resultados de los parámetros evaluados indican desviaciones en las especificaciones, se deberá llevar a cabo ensayos adicionales en condiciones intermedias.</p>	<p>Cuando en el estudio de estabilidad acelerado se detecten cambios significativos en los resultados obtenidos, por ejemplo: una disminución de principio activo mayor al 5%, o una disminución o aumento de pH, deberá de realizarse pruebas adicionales para poder sustentar estos cambios.</p>

Tabla N° 9 (continuación).

	<p>– 2 °C y 60 % <math>\pm</math> 5% de humedad relativa.</p> <p>En este caso, la solicitud inicial de registro farmacéutico incluirá datos de al menos 6 meses, provenientes de un estudio de un año</p>		
N/A	<p>– Se permitirá presentar estudios de estabilidad, utilizando las técnicas de Bracketing y Matrixing con muestras de 3 lotes.</p>	<p>Este tipo de diseño para estudios de estabilidad son utilizados cuando se desean registrar un medicamento que se pretenda comercializar en diferentes presentaciones, para ello este tipo de diseño permiten que podamos realizar estudios de estabilidad en los cuales se evalúan sólo los extremos de las presentaciones o que se evalúan parámetros en intervalos en las diferentes presentaciones y lotes</p>	<p>En el caso de que se utilice uno de este tipo de diseño para estudios de estabilidad se deberá justificar el uso de ellos y comprobar que las presentaciones a evaluar son efectivamente las presentaciones de los extremos. Además, deberán especificarse las condiciones de almacenamiento, así como la duración del estudio, tipo de lote, tamaño de lote, número de lote, y todos los datos</p>

Tabla N°9 (continuación).

			obligatorios para los estudios de estabilidad. En el diseño de estudio de estabilidad deberá indicarse que se hará uso de la técnica de Bracketing o Matrixing.
<b>ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO:</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Condiciones de almacenamiento requerida de 30 °C ± 2°C con una humedad relativa de 65 % ± 5%</li> <li>- Duración del estudio: 12 meses o más</li> <li>- Se debe realizar en 3 lotes pilotos o lotes de producción</li> </ul>	Se efectúan en 3 lotes pilotos o 3 lotes de producción o su combinación en condiciones controladas de almacenamiento según zona climática IV, por un período mínimo, igual al período de caducidad tentativo.	Este tipo de estudio se realiza con el objetivo de confirmar un periodo de validez tentativo o provisorio obtenido en estudio de estabilidad acelerado para poder así determinar un periodo de validez definitivo para el producto durante su comercialización.	Para establecer de manera más certera el periodo de validez de un producto se realiza un estudio de estabilidad bajo condiciones similares en las cuales se mantendrá el producto durante su comercialización, durante un periodo de tiempo prolongado en cual se realizan los análisis pertinentes bajo determinados periodos de tiempo, en los que se pueda verificarse la afectación de cualquier condición.

**Tabla N°9** (continuación).

<p>Para confirmar el periodo de caducidad:</p> <p>Se deben realizar muestreo cada 6 meses (0, 6, 12, 18, 24 meses) y para cada año adicional posterior a las dos iniciales, mínimo cada 12 meses (36, 48,60 meses)</p>	<p>Para confirmar el período de caducidad de un medicamento:</p> <p>Periodo:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Primer año: tiempo inicial, tiempo intermedio y 12 meses.</li> <li>2. Segundo año: 24 meses</li> <li>3. Tercer año: cada 12 meses hasta un máximo de 5 años.</li> </ol>		
<p>Nota: Los parámetros mínimos a evaluar deben ser aquellos que se declaran en las especificaciones de calidad del producto terminado en la solicitud de registro sanitario:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-esterilidad.</li> <li>-tamaño de partícula</li> <li>-cuantificación, entre otros</li> </ul>	N/A	<p>Cuando se realice un estudio de estabilidad debe tenerse en consideración aquellos parámetros que se evaluaron o se declaran en el certificado de análisis de producto terminado, ya que estos parámetros pueden cambiar en el transcurso del tiempo</p>	<p>Se deberán tabular todas aquellas especificaciones que serán evaluadas en los estudios de estabilidad, así como también los límites aceptables en los cuales se pueden dar como favorables los resultados obtenidos en el estudio.</p>

**Tabla N°9** (continuación).

<p>en productos para reconstituir debe presentarse un estudio de estabilidad del producto reconstituido en el caso de productos que se comercializan en varias presentaciones con envases de un mismo material el estudio de estabilidad debe realizarse mínimo en el envase de menor tamaño</p>			
<p>N/A</p>	<p>NOTA: Los productos que contienen principios activos menos estables y las formulaciones que no se prestan a estudios experimentales en relación con el almacenamiento a temperatura elevada (por ejemplo, supositorios), necesitarán estudios de estabilidad en tiempo real más extensos.</p>	<p>En aquellos medicamentos que tengan principios activos poco estables siempre y cuando se compruebe y que su presentación a comercializar no se puede prestar a un estudio de estabilidad en temperaturas elevadas se deberán realizar en estudios con menor temperatura</p>	<p>Se debe respaldar que el principio activo es poco estable, para ello se puede respaldar en informes de la OMS, base de datos científicos y bibliográficos tales como las farmacopeas oficiales. Uno de los informes que se puede utilizar como respaldo es el Informe 29–Serie N°704-OMS</p>

**Tabla N°9** (continuación).

	<p>El tiempo de conservación propuesto no excederá el doble del periodo que abarquen los estudios en tiempo real.</p> <p>En productos líquidos y semisólidos puede obviarse el requerimiento de la humedad relativa controlada, para la realización de este tipo de estudios</p>	<p>y mayor duración, así como también al tratar con medicamentos líquidos y semisólidos no será necesario contemplar las condiciones de humedad en el estudio.</p>	
<p><b>CONDICIONES PARA PRODUCTOS TERMINADOS DESTINADOS A ALMACENARSE EN REFRIGERACIÓN DURANTE SU COMERCIALIZACIÓN.</b></p>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Condiciones de almacenamiento requerida de <math>5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}</math></li> <li>- Duración del estudio 12 meses o más</li> <li>- Cada 6 meses (0, 6, 12, 18, 24 meses) y para cada año adicional posterior a los dos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Condiciones de almacenamiento: <math>5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}</math></li> <li>- Periodo mínimo: Tiempo no menor de 12 meses</li> <li>- Frecuencia del análisis: Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses</li> </ul>	<p>Este tipo de estudio son realizados en aquellos productos que están diseñados para comercializarse bajo refrigeración sin llegar a temperaturas de congelación, tales como vacunas, soluciones inyectables, supositorios.</p>	<p>Para dar cumplimiento a este requisito deberán detallarse las condiciones en las cuales se va realizar el estudio de estabilidad, recordando que para estas condiciones no se deberán detallar las condiciones de humedad.</p>

**Tabla N° 9** (continuación).

<p>iniciales, mínimo cada 12 meses (36, 48,60 meses)</p> <p>– tamaño de los lotes y el número de los mismo debe ser de 3 y el tamaño debe ser industrial o representativo</p>			<p>Es importante que al finalizar el estudio se coloque en el etiquetado del producto la leyenda que indique que debe almacenarse bajo refrigeración</p>
<p><b>CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARA PRODUCTOS TERMINADOS DESTINADOS A ALMACENARSE EN CONGELACIÓN DURANTE SU COMERCIALIZACIÓN.</b></p>			
<p>– Condiciones de almacenamiento requerida de <math>-20C \pm 5^{\circ}C</math></p> <p>– Duración del estudio 12 meses o más</p> <p>– Cada 6 meses (0, 6, 12, 18, 24 meses) y para cada año adicional posterior a las dos iniciales, mínimo cada 12 meses (36, 48, 60 meses) número de lotes debe ser de 3 y el tamaño debe ser industrial o representativo.</p>	<p>– Condiciones de almacenamiento: <math>-20^{\circ}C \pm 5^{\circ}C</math></p> <p>– Periodo mínimo: Tiempo no menor de 12 meses</p> <p>– Frecuencia del análisis: Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses</p>	<p>Se definen las condiciones para la realización de estudios de estabilidad a largo plazo para aquellos medicamentos que deban comercializarse estrictamente bajo congelación tales como vacunas, productos sanguíneos o antibióticos que deban almacenarse en estas</p>	<p>Las condiciones de temperatura deben estar detalladas en el estudio de estabilidad es importante mencionar que para este tipo de medicamento no es necesario detallar las condiciones de humedad, el tiempo en el cual se realizan los intervalos de análisis</p>

Tabla N° 9 (continuación).

		Condiciones para conservar sus características farmacéuticas.	detallando los hallazgos en las pruebas realizadas para poder determinar si estas se encuentran dentro de las especificaciones del producto, así mismo debe detallarse el número de lote utilizados y el tamaño de estos, indicando si se utilizó tamaño industrial o representativo (piloto).
<b>ESTUDIOS DE FOTOESTABILIDAD</b>			
N/A	El empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible debe proporcionar protección a la luz y demostrar que el producto es estable.  – Condiciones de almacenamiento: luz	Los estudios de fotoestabilidad se llevan a cabo para poder determinar el grado en que las condiciones de luz afectan la composición del producto y comprobar de esta manera si el empaque primario que lo contiene es apto para	En caso de no tener documentación técnica correspondiente que avale que el empaque primario utilizado si protege de la luz al producto, es recomendable realizar estudio de fotoestabilidad para tener un respaldo que el empaque primario utilizado es

**Tabla N° 9** (continuación)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– natural o artificial que simula condiciones normales</li> <li>– Periodo mínimo: durante 3 meses.</li> <li>– Frecuencia del análisis: Inicial y final.</li> <li>– Números de lotes: 1 solo lote</li> </ul> <p>En el caso que el producto lleve un empaque que lo proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección.</p>	<p>almacenarlo durante su comercialización.</p>	<p>el correcto para mantener el producto bajo las especificaciones detalladas y que este no correrá ningún riesgo de deterioro o afectación por la luz a la que estará expuesto durante la comercialización.</p>
--	--	---	--

Después de llevar a cabo la revisión de la Guía para la elaboración de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios (CAMEVET) y el RTCA 11.01.04:10 Productos farmacéuticos. Estudios de estabilidad de medicamentos para uso humano, se llevó a cabo la extracción de los requisitos y notas correspondientes a los diferentes estudios de estabilidad, los cuales se enlistaron en la matriz comparativa, pudiendo así identificar puntos en común en la información establecida en cada una de las normativas, procediéndose así al análisis e interpretación de los mismos.

Entre las diferencias encontradas podemos mencionar las siguientes:

- El RTCA 11.01.04:10 recomienda que el producto puede almacenarse a temperaturas más altas, por ejemplo: 3 meses 45°C. 50°C y 75 % de Humedad Relativa para la zona IV y para objeto del reglamento se aceptan como mínimo 3 intervalos, inicial, final y uno intermedio, de este último puede presentarse a un tiempo menor o mayor de 90 días. Se aceptan también 4 o más intervalos para apoyar el estudio.
- En caso de que el medicamento no cumpla con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura respecto a los descritos en requisitos de estudios de estabilidad acelerada, debe realizar estudios de estabilidad a largo plazo, bajo condiciones controladas en el tiempo en que se propone conservar o usar el producto teniendo una frecuencia de análisis en tiempo inicial, a los 12 meses y el compromiso de presentar los resultados al finalizar los 2 años del estudio.
- Permite presentar estudios de estabilidad, utilizando las técnicas de bracketing y matrixing con muestras de 3 lotes.
- En el caso de productos que contienen principios activos menos estables y las formulaciones que no se presentan a estudios experimentales en relación con el almacenamiento a temperaturas elevadas como en el caso de los supositorios, se requiere de estudios de estabilidad en tiempo real más extensos por lo que el tiempo de conservación propuesto no excederá el doble del período que abarquen los estudios en tiempo real.
- Respecto a productos líquidos y semisólidos puede obviarse el requerimiento de la humedad relativa controlada, para la realización de este tipo de estudios.

- El empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible debe proporcionar protección a la luz y demostrar que el producto es estable, el estudio se efectúa con luz natural o artificial que simula condiciones normales, durante 3 meses, teniendo una frecuencia de análisis inicial y final en un solo lote. En el caso que el producto lleve un empaque que lo proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección.

Como podemos evidenciar el RTCA 11.01.04:10, brinda una mayor amplitud en cuanto a requisitos para la realización de estudios de estabilidad en medicamentos ya que incluye estudios de fotoestabilidad y da la opción de realizar estudios utilizando las técnicas de bracketing y matrixing.

La guía CAMEVET menciona que en productos para reconstituir debe presentarse un estudio de estabilidad del producto reconstituido en el caso de productos que se comercializan en varias presentaciones con envases de un mismo material el estudio de estabilidad debe realizarse mínimo en el envase de menor tamaño. Sin embargo, en cuanto a las condiciones de almacenamiento, número de lotes, frecuencia de los análisis y requisitos para la realización de estudio de estabilidad a largo plazo se observa que no existen diferencias significativas.

#### **5.4. Propuesta de guía de estudios de estabilidad para productos farmacéuticos de uso veterinario.**

Para poder dar cumplimiento a este objetivo, se presenta a continuación una propuesta de guía para la elaboración de estudios de estabilidad, con el propósito de facilitar la comprensión de los requisitos implicados en la elaboración de este tipo de estudios, tanto para personal encargados de la revisión de registros sanitarios, como para profesionales encargados de presentar este tipo de trámite y de personal y laboratorios encargados de la realización de los mismos, detallando cada uno de los requisitos, recomendaciones para estudios de establecida a corto y largo plazo, así también se incluyen requisitos y condiciones para poder realizar estudios de estabilidad en uso para frascos multidosis, haciendo uso de la guía Camevet y el RTCA 11.01.04:10, así como de otras normativas internacionales para la realización de estudios de estabilidad en uso.

**PROPUESTA DE GUÍA DE ESTUDIOS DE  
ESTABILIDAD PARA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS  
DE USO VETERINARIO**

**GUÍA DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD PARA  
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO  
VETERINARIO**

**CONTENIDO.**

1. INTRODUCCIÓN
2. OBJETIVOS
3. ALCANCE
4. DEFINICIONES
5. DESARROLLO
6. FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

ANEXOS

## **1. INTRODUCCIÓN**

La estabilidad de los productos farmacéuticos de uso veterinario en todas sus formas de dosificación es de mucha importancia, desde el punto de vista industrial, legal y sanitario. Ya que nos permiten comprobar la capacidad de los medicamentos para almacenarse por un periodo de vida determinado bajo condiciones establecidas previamente, manteniéndose dentro de las especificaciones de identidad, potencia, calidad y pureza.

Esta guía proporciona las directrices necesarias para la realización y presentación de un informe de estudio de estabilidad como requisito para el registro, renovación o modificaciones relacionadas a la estabilidad de los medicamentos veterinarios.

## **2. OBJETIVO GENERAL**

Establecer los requisitos y condiciones necesarias para la elaboración de estudios de estabilidad para medicamentos de uso veterinario, que deben de adjuntarse a los documentos de control de calidad del producto, según los requisitos establecidos en el Reglamento Técnico Centroamericano. RTCA 65.05.51:18. MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO Y CONTROL, para la obtención del registro sanitario, renovación de registro y modificaciones post-registro ante la Superintendencia de Regulación Sanitaria.

## **3. ALCANCE**

Esta guía es aplicable para todos los medicamentos veterinarios, a excepción de medicamentos biológicos y kits de diagnóstico, los cuales se requieran someter a proceso de Registro Sanitario, Renovación al Registro (cuando el estudio original no se adecue a la presente normativa) y/o Modificaciones post-registro.

Modificaciones relacionadas con el registro de los productos contempladas en el Anexo E del RTCA 65.05.51:18 en las cuales se solicita estudios de estabilidad:

- Cambio de fabricante.
- Cambio o ampliación en la presentación comercial. (Variación en la cantidad de unidades de empaque, el peso o el volumen de llenado).
- Cambio en el periodo de vida útil.
- Cambio en las condiciones de almacenamiento.
- Cambio o adición en el tipo de material de empaque primario o del sistema envase-cierre.
- Cambio en excipientes.

#### 4. DEFINICIONES.

- **Estabilidad:** capacidad que posee un producto o principio activo para mantener las propiedades iniciales con las que fue producido por un periodo de tiempo determinado.
- **Estudios de estabilidad:** pruebas para determinar las condiciones óptimas de procesamiento y almacenamiento de materias primas, productos semielaborados o productos terminados. Las pruebas de estabilidad también sirven para establecer el periodo de validez de un medicamento en su envase primario y bajo condiciones de almacenamiento definidas.
- **Estudios de estabilidad a largo plazo:** Estudios realizados bajo condiciones de almacenamiento a los medicamentos en condiciones a las cuales se pretenden comercializar, este tipo de estudio son realizados en un periodo de tiempo igual o superior al de validez. En él son evaluadas las características físicas, químicas y microbiológicas de un producto farmacéutico, con el fin de determinar el periodo de validez.
- **Estudios de estabilidad acelerada:** Los estudios acelerados de estabilidad son investigaciones diseñadas para incrementar la velocidad de degradación química o física de un fármaco mediante el uso de condiciones extremas de almacenamiento. El propósito de estos estudios es determinar los parámetros cinéticos de degradación o estimar la vida útil del medicamento bajo condiciones normales de almacenamiento. Estos estudios pueden incluir la exposición a temperaturas altas, humedad elevada y luz intensa. Es importante

complementar los resultados obtenidos con estudios realizados bajo condiciones normales o definidas de almacenamiento.

- **Envase / empaque primario:** Todo material que entra en contacto directo con el producto tiene la función específica de protegerlo contra el deterioro, la contaminación o la adulteración, y de facilitar su manejo.
- **Envase / empaque secundario:** Es todo material que está asociado con uno o más envases primarios, con el propósito de protegerlos y simplificar su almacenamiento.
- **Fecha de expiración:** Se refiere al término del período de eficacia de uno o más principios activos de un medicamento, después del cual no se debe administrar, el cual es basado en estudios de estabilidad.
- **Lote:** Un lote es una cantidad específica de material manufacturado bajo condiciones operativas constantes durante un período establecido, garantizando así uniformidad en sus características y calidad dentro de límites especificados, producido en un ciclo de manufactura único.
- **Lote piloto (representativo):** Un lote piloto, producido con fines experimentales, suele ser más pequeño que el lote de producción. Este se destina a estudios de estabilidad o clínicos y su tamaño no es inferior al 10% del lote de producción.
- **Número de lote:** Un número de lote es cualquier combinación de letras, números o símbolos utilizados para identificar un lote específico.
- **Medicamento:** Un medicamento es cualquier sustancia o mezcla de sustancias que posee propiedades para tratar o prevenir enfermedades en humanos y animales. Puede emplearse para restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas mediante una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o para establecer un diagnóstico médico.
- **Período de validez:** Es el intervalo de tiempo durante el cual se espera que un medicamento, tras su producción, se mantenga dentro de las especificaciones aprobadas, se utiliza para determinar la fecha de expiración de cada lote.
- **Principio Activo:** Un medicamento es cualquier sustancia o combinación de sustancias de origen natural, humano, animal, vegetal, mineral, microbiológico, químico, biogénico, sintético o semisintético que, debido a su efecto farmacológico específico, se considera adecuada para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades.

- **Protocolo de estudio de estabilidad:** Un plan detallado que describe cómo se generan y analizan los datos de estabilidad para respaldar un período de validez.
- **Sistema envase-cierre:** Es el conjunto de materiales de empaque que contienen y protegen la forma farmacéutica incluye tanto el empaque primario como el secundario, siendo este último esencial en proporcionar protección adicional al producto.
- **Zona climática IVa:** Cálida / Húmeda: Condiciones de Almacenamiento a temperatura y humedad relativa de  $30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$ ,  $65\% \pm 5\%$ , respectivamente.
- **Zona climática IVb:** Cálida / Húmeda: Condiciones de Almacenamiento a temperatura y humedad relativa de  $30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$  y  $75\% \pm 5\%$  respectivamente.

## 5. DESARROLLO.

### **REQUISITOS Y CONDICIONES PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD ACELERADOS, DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO, ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN USO Y ESTUDIOS DE FOTOESTABILIDAD.**

Los estudios de estabilidad para medicamentos veterinarios deben cumplir con una serie de requisitos descritos a continuación.

#### 5.1 Selección de lotes.

Los datos que se proporcionen de los estudios de estabilidad deben ser obtenidos de la base de 3 lotes industriales o representativos (El lote representativo no será menor del 10% del tamaño del lote industrial.), los cuales deben poseer el mismo sistema de envase-cierre del que se propone para su registro y comercialización.

Los estudios de estabilidad deberán desarrollarse sobre cada concentración, forma de dosificación, tipo y tamaño de envase del medicamento, a menos que se justifique y aplique un diseño de extremos.

## 5.2 Sistema de envase-cierre

Es necesario desarrollar estudios de estabilidad para cada tipo de envase primario y sistema de cierre de los productos que se proponen para la comercialización.

Si el envase secundario ofrece protección y el etiquetado especifica que el producto debe mantenerse en ambos envases (por ejemplo, "conservar las tabletas en el blíster dentro de las cajas suministradas"), o si se utiliza un envase semipermeable que permite la migración de componentes del envase secundario al producto, entonces el envase secundario también debe considerarse parte del sistema de envase para las muestras de estabilidad.

## 5.3 Especificaciones.

Los estudios de estabilidad deberán incluir ensayos sobre aquellos atributos del principio activo que son propensos a sufrir una modificación durante su almacenamiento y que influyan en la calidad, seguridad y/o eficacia. Las pruebas deben incluir cuando corresponda; los aspectos físicos, químicos, atributos biológicos, microbiológicos y biofarmacéuticos, contenido del conservante (por ejemplo, antioxidantes o conservantes antimicrobianos) y pruebas de funcionalidad (por ejemplo, para un sistema de suministro de dosis. La siguiente tabla contiene atributos que deberán ser ensayados en los estudios de estabilidad.

Se deben aplicar procedimientos analíticos validados, indicativos de estabilidad. Dependerá de los resultados de los estudios de validación, si se requiere y en qué medida, deberá realizar la replicación de las pruebas.

**La siguiente lista de parámetros para cada forma farmacéutica se presenta.**

<b>FORMA FARMACÉUTICA</b>	<b>PARAMETROS A EVALUAR</b>
Comprimidos (tabletas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apariencia</li> <li>- Friabilidad</li> <li>- Dureza</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contenido de agua</li> <li>- Disolución (o desintegración si justifica),</li> <li>- Valoración</li> </ul> <p>Los comprimidos dispersables, además deben ser probados para el test de desintegración (con un límite de no más de 3 minutos) y evaluación de la finura de dispersión.</p>
Cápsulas	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cápsulas de gelatina dura: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apariencia</li> <li>- Fragilidad</li> <li>- Disolución</li> <li>- Desintegración</li> <li>- Contenido de agua</li> <li>- Nivel de contaminación microbiana,</li> <li>- Valoración.</li> </ul> </li> <li>- Cápsulas de gelatina blanda: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apariencia</li> <li>- Disolución (o desintegración, si justifica)</li> <li>- Nivel de contaminación microbiana</li> <li>- Formación de precipitado</li> <li>- Valoración</li> <li>- Turbidez</li> </ul> </li> </ul> <p>pH cuando aplique.</p>

Emulsiones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apariencia</li> <li>- Separación de fases</li> <li>- Color</li> <li>- Olor</li> <li>- pH</li> <li>- Viscosidad</li> <li>- Límites microbianos</li> <li>- Cuando aplique se deberá realizar prueba de eficacia de conservadores y la valoración de los mismos.</li> </ul> <p>Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el envase primario para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto.</p>
Soluciones y Suspensiones orales	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Apariencia (formación de precipitado y turbidez)</li> <li>- Valoración</li> <li>- Impurezas</li> <li>- pH</li> <li>- Color</li> <li>- Olor</li> <li>- Calidad microbiológica</li> </ul> <p>Adicionalmente, para las suspensiones redispersabilidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- propiedades reológicas</li> <li>- Disolución</li> <li>- Tamaño medio</li> <li>- Distribución de las partículas.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prueba de eficacia de los conservadores en caso de presentaciones multidosis y la valoración de los mismos (realización de estudio de estabilidad en uso)</li> </ul> <p>Se recomienda el almacenamiento de las preparaciones líquidas y las suspensiones en forma lateral o invertida, con el fin de determinar cuando el contacto del medicamento con el sistema de cierre afecta la integridad del producto</p>
Supositorios y Óvulos	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valoración del principio activo</li> <li>- Temperatura de fusión</li> <li>- Disoluciones cuando aplique</li> </ul> <p>Tiempo de licuefacción</p>
Soluciones inyectables. Polvos para suspensión y Polvos liofilizados	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Valoración del principio activo</li> <li>- Características organolépticas</li> <li>- Color</li> <li>- Partículas</li> <li>- Esterilidad</li> <li>- Endotoxinas bacterianas</li> </ul> <p>Los estudios de estabilidad de productos en polvo para reconstituir a solución inyectable deben incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Color</li> <li>- Tiempo de reconstitución</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Contenido de agua</li></ul> <p>Los parámetros específicos que deben ser examinados a intervalos apropiados hasta completar el período máximo de tiempo de empleo indicado para el producto reconstituido y almacenado bajo las condiciones recomendadas en la etiqueta, deben incluir:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Apariencia</li><li>- Olor</li><li>- Color</li><li>- pH</li><li>- Valoración</li><li>- Dispersabilidad</li><li>- Material particulado</li><li>- Claridad</li><li>- Esterilidad</li><li>- pirógenos/endotoxinas bacterianas</li></ul> <p>Se considera apropiado monitorear la esterilidad después de la reconstitución de un producto en el que se indica que la reconstitución se realiza sin comprometer la esterilidad (Ej. jeringas de doble cámara).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- En las suspensiones para inyección se debe incluir adicional a lo mencionado:</li></ul>
--	--

	<ul style="list-style-type: none"> <li>- la distribución del tamaño de partícula</li> <li>- Dispersabilidad</li> <li>- Propiedades reológicas</li> <li>- En emulsiones incluir: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Separación de fases</li> <li>- Viscosidad</li> <li>- Distribución</li> <li>- Tamaño promedio de los glóbulos en la fase dispersa</li> </ul> </li> </ul> <p>NOTA: En casos que el producto sea un producto multidosis se deberá realizar un estudio de estabilidad en uso en el cual se evalúen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eficacia de los conservantes</li> <li>- Endotoxinas bacterianas</li> <li>- Características organolépticas</li> <li>- Valoración del principio activo</li> </ul> <p>Material particulado</p>
--	---

#### 5.4 Frecuencia de las pruebas.

Para la realización de estudios de estabilidad a largo plazo, la frecuencia de los ensayos debe ser suficiente para establecer un perfil para la estabilidad del medicamento. Para estos estudios por lo general se realizan los muestreos en una frecuencia de 0, 6 y 12 meses, hasta el segundo año, luego de eso se permite una frecuencia de al menos una vez al año.

Para aquellos medicamentos que contengan principios activos menos estables se deberá realizar el estudio a largo plazo con una frecuencia de cada tres meses al menos por 18

meses (ejemplo 0, 3, 6, 9,12 y 18 meses) y para los estudios realizados en condiciones aceleradas deberá presentarse un estudio de 6 meses en el cual se hayan realizado al menos las pruebas en tres puntos diferentes entre los cuales deben incluirse el tiempo inicial y final del estudio (ejemplo 0, 3 y 6 meses) y a partir de entonces una vez al año hasta la fecha que se desea sustentar como periodo de validez.

### 5.5 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO DEL ESTUDIO.

Un medicamento debe evaluarse en condiciones de almacenamiento con una tolerancia específica que pruebe la estabilidad térmica y además en los casos en los que aplique evaluar la sensibilidad a la humedad.

Estas condiciones de almacenamiento junto a la duración del estudio deberán ser suficientes para cubrir el transporte, almacenamiento y posterior uso del producto, teniendo en cuenta las condiciones de la zona climática IV.

LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARA LA ZONA CLIMÁTICA PARA ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO Y ACELERADAS SE DETALLAN EN EL SIGUIENTE CUADRO:

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO	PERIODO DE TIEMPO DEL ESTUDIO
Medicamentos que no requieren refrigeración o congelación.	40° C $\pm$ 2° C con 75 % $\pm$ 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas	6 meses
	40° C $\pm$ 2° C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	

Medicamentos que requieren refrigeración	25° C ± 2° C y 60% HR ± 5%	6 meses
--	----------------------------	---------

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO	CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO	PERIODO DE TIEMPO DEL ESTUDIO
Medicamentos que no requieren refrigeración o congelación.	30°C±2°C - 65% ± 5%HR	12 meses o más
Medicamentos que requieren refrigeración-	5° C ± 3° C	12 meses o más
Medicamentos que requieren congelación.	-20 °C ± 5°C	12 meses o más

### 5.6 Estabilidad en uso.

El propósito de este estudio es suministrar la información necesaria para el etiquetado de la preparación, las condiciones de almacenamiento y el periodo de utilización de los productos multidosis después de abierto por primera vez, reconstitución o dilución de una solución, como es el caso de un antibiótico para inyección suministrado como un polvo para reconstituir.

Este tipo de estudios deben ser diseñados de manera tal que se simula el uso del medicamento, tomando en consideración el volumen del envase, así como también cualquier dilución y reconstitución antes del uso. En periodos de tiempo comparables a aquellos a los cuales se utiliza el medicamento.

Para poder determinar el tiempo de vida útil en uso propuesto, deberán extraerse volúmenes del producto tal como se describe en el etiquetado del producto, para poder evaluar las propiedades físicas, químicas y microbiológicas que son susceptibles a

cambiar durante el almacenamiento del producto después de abierto. Para ello es necesario evaluar parámetros específicos como, por ejemplo: Evaluar los conservantes en el caso de medicamentos líquidos y semisólidos.

Para ello se propone el siguiente procedimiento:

Evaluación de al menos 2 lotes a escala industrial y al menos uno de los lotes evaluados debe ser seleccionado cerca del final de su vida útil.

Este estudio debe ser realizado sobre el medicamento una vez diluido, reconstituido o abierto por primera vez, realizando los muestreos a lo largo del periodo de tiempo propuesto.

En cuanto a las condiciones en las cuales se deben realizar este tipo de estudio, deben ser realizados basándose en las condiciones de estudios de estabilidad a largo plazo según corresponda si es un producto que no requiere refrigeración, congelación o si es un medicamento que requiere de esas condiciones para su almacenamiento.

En este tipo de estudios de estabilidad es necesario evaluar la acción de los conservantes antimicrobianos, haciendo énfasis que dichos agentes no deben ser tratados como sustitutos de las buenas prácticas de fabricación.

La adición de estos conservantes es con el fin de inhibir el crecimiento de microorganismos que puedan introducirse al retirar repetidamente dosis individuales del producto.

Los criterios de eficacia antimicrobiana de estos productos dependen de la vía de administración de los mismos, es por ello que estas formulaciones deben cumplir con estándares mínimos de eficacia.

Tabla N°2. Categorías de productos envasados.

CATEGORÍA	DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO
UNO (1)	Inyecciones, parenterales (incluidas emulsiones), productos óticos, productos

	nasales y oftálmicos.
DOS (2)	Productos de uso tópico elaborados en base acuoso, tales como emulsiones nasales no estériles.
TRES (3)	Productos orales distintos a los antiácidos
CUATRO (4)	Antiácidos elaborados con base acuosa

También se deben de tomar en cuenta los criterios de la eficacia antimicrobiana, que deberán cumplirse para que un medicamento se encuentre dentro del rango aceptable de microorganismos.

Tabla N°3. Criterios para los microorganismos analizados

PARA PRODUCTOS DE CATEGORÍA 1	
Bacterias	Reducción de NLT 1,0 log 10 a partir del recuento calculado inicialmente a los 7 días, reducción de NLT 3,0 log 10 a partir del recuento inicial a los 14 días y ningún aumento a partir del recuento de 14 días a los 28 días
Levaduras y mohos	No hay aumento respecto al recuento calculado inicialmente a los 7, 14 y 28 días.
PARA PRODUCTOS DE CATEGORÍA 2	
Bacterias	Reducción logarítmica de NLT 2.0 a partir del recuento inicial a los 14 días y ningún aumento a partir del recuento de 14 días a los 28 días
Levaduras y mohos	No hay aumento del recuento calculado inicialmente a los 14 días y 28 días.
PARA PRODUCTOS DE CATEGORÍA 3	
Bacterias	Reducción logarítmica de NLT 1.0 a partir del recuento inicial a los 14 días y ningún aumento a partir del recuento de 14 días a los 28 días
Levaduras y mohos	No hay aumento del recuento calculado inicialmente a los 14 y 28

mohos	días
PARA PRODUCTOS DE CATEGORÍA 4	
Bacterias, levaduras y mohos	No hay aumento del recuento calculado inicialmente a los 14 y 28 días

**Nota:** ningún aumento en los recuentos se define como NMT 0.5 unidades de log 10 más que el valor con el que se compara.

*Para una mejor comprensión revisar el apartado 51 de la USP en su formato más reciente.*

## 5.7 Pruebas de fotoestabilidad

El empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible debe proporcionar protección a la luz y demostrar que el producto es estable, por lo que dicho estudio se utiliza para determinar que la exposición a la luz no causa algún daño de manera irreversible al producto.

En el caso que el producto lleve un empaque que lo proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección.

Normalmente, los estudios de fotoestabilidad se hacen por única vez y sobre un solo lote.

En aquellos casos en los cuales se obtengan resultados no concluyentes, por ejemplo: Cambios en el aspecto. color y claridad de la solución, valoración, degradación; Se deberán ensayar 2 lotes adicionales.

Los cambios en la formulación o envasado del producto farmacéutico podrían requerir la repetición de este tipo estudios, a menos que se documente debidamente una justificación que avale la no realización de este ensayo.

Puede ser apropiado probar ciertos productos tales como líquidos de infusión, cremas dérmicas, etc., para respaldar su fotoestabilidad en uso.

El estudio se puede realizar sobre:

- Principio activo,
- Producto terminado fuera de su envase primario,
- Producto terminado en su envase primario y/o secundario.

**Nota:** No debe aplicarse al producto una vez reconstituido o diluido.

Se debe utilizar como control el producto mantenido en la oscuridad bajo las mismas condiciones ensayadas.

### **Fuente de luz.**

Las fuentes de luz que se describen a continuación pueden usarse para las pruebas de fotoestabilidad.

Se debe mantener un control apropiado de la temperatura para minimizar el efecto de los cambios de temperatura localizados o incluir un control en condiciones de oscuridad en el mismo ambiente, a menos que se justifique lo contrario.

#### **– Opción 1.**

Cualquier fuente de luz que esté diseñada para producir una emisión similar a la del estándar de emisión D65/ID65, tal como una lámpara fluorescente de luz artificial diurna que combine emisiones visible y ultravioleta (UV), lámpara de xenón o de halogenuro metálico.

*D65 es el estándar reconocido internacionalmente para la luz de día al aire libre.*

*ID65 es el equivalente al estándar de la luz diurna interior e indirecta.*

Para una fuente de luz que emite una radiación significativa por debajo de 320 nanómetros (nm), se pueden instalar filtros apropiados para eliminar dicha radiación.

– **Opción 2.**

La misma muestra debe exponerse tanto a la lámpara fluorescente blanca fría como a la UV cercana. Deberá emplearse una lámpara fluorescente blanca fría que produzca una emisión similar a la especificada en guías internacionalmente reconocidas. La lámpara UV cercana debe producir una distribución espectral entre 320 nm y 400 nm, con una energía de emisión máxima entre 350 nm y 370 nm y debe tener una proporción significativa de la radiación UV en las siguientes 2 bandas, de 320 a 360 nm y de 360 a 400 nm.

### **5.8 Diseños reducidos de estudios de estabilidad: diseño de los extremos y diseño de matriz**

Un diseño reducido es aquel en dónde las muestras, para cada combinación de factores, no son ensayadas en todos los intervalos. Ambos diseños son aplicables en estudios de estabilidad de productos farmacéuticos. Para estudios de materias primas, el diseño de los extremos no es aplicable y el de matriz es de utilidad limitada.

#### **5.8.1 Diseño de los Extremos**

En el cronograma de estabilidad, sólo las muestras de los extremos de los factores de diseño (concentración, tamaño del envase y/o llenado, cierre), son ensayadas en todos los intervalos como en un estudio completo. El diseño asume que la estabilidad de los niveles intermedios está representada por los extremos ensayados. Debe demostrarse que los extremos seleccionados son verdaderamente los extremos.

#### **Factores de diseño:**

VARIABLES A SER EVALUADAS EN EL ESTUDIO PARA DETERMINAR SUS EFECTOS SOBRE LA ESTABILIDAD DEL PRODUCTO:

- Concentración:

El diseño de los extremos puede ser aplicado a estudios de productos con múltiples concentraciones de idéntica o muy cercana formulación.

Por ejemplo: cápsulas de distinta concentración de la misma mezcla de polvo; comprimidos de diferente concentración elaborados por compresión de distintos pesos del mismo granulado; soluciones orales de diferente concentración con formulaciones que difieren sólo en el excipiente minoritario (colorantes y saborizantes).

No se puede aplicar para diferentes excipientes usados en las distintas concentraciones.

- Cierre del envase, tamaño y/o llenado:

Puede ser aplicado a estudios de estabilidad de productos con el mismo cierre del envase, dónde el tamaño o el llenado varía mientras que los demás factores permanecen constantes.

Con justificación este diseño puede aplicarse al mismo envase con distintos cierres.

Si la estabilidad de los extremos muestra ser diferente, los niveles intermedios deberían no ser considerados más estables que el extremo menos estable.

En la siguiente tabla se establece como ejemplo, mostrando tres concentraciones y tres tamaños de envases. Los lotes para cada combinación seleccionada son ensayados en cada intervalo como un diseño completo (Tabla N°4)

Tabla N°4: Diseño de los extremos

Concentración		50 mg			75 mg			100 mg		
Lote		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Tamaño del envase	15 mL	X	X	X				X	X	X

	100 mL									
	500 mL	X	X	X				X	X	X

### 5.8.2 Diseño de matriz.

El diseño asume que el subconjunto de muestras analizadas representa el total de muestras para ese intervalo dado o específico.

Se selecciona un subconjunto del número total de muestras posibles para todas las combinaciones de factores que deberían ser ensayadas a un intervalo dado.

En el intervalo subsiguiente, otro subconjunto de muestras, para todas las combinaciones de factores, debería ser ensayado.

#### Factores de Diseño:

- Concentración:

Puede ser aplicado a estudios de estabilidad de productos con múltiples concentraciones de idéntica o muy cercana formulación.

Con la adecuada justificación, este diseño reducido puede ser aplicado a diferentes concentraciones donde cambian la proporción relativa de drogas y excipientes o se usan diferentes excipientes o sistemas de cierre del envase.

Los términos “reducción de la mitad” y “reducción de un tercio” se refieren a una reducción estratégica aplicada a un diseño de estudio completo.

En las siguientes tablas 5 y 6, se muestra un análisis de matriz para un producto con dos concentraciones (Concentración 1 y Concentración 2)

1. Una “reducción de la mitad” elimina inicialmente uno de cada dos intervalos del diseño completo.

Tabla N°5: Diseño de matriz con reducción de la mitad

Intervalo (meses)		0	3	6	9	12	18	24	36
Concentración 1	Lote 1	X	X		X	X		X	X
	Lote 2	X	X		X	X	X		X
	Lote 3	X		X		X	X		X
Concentración 2	Lote 1	X		X		X		X	X
	Lote 2	X	X		X	X	X		X
	Lote 3	X	X	X		X		X	X

2. Una “reducción de un tercio” elimina inicialmente uno de cada tres.

Tabla N°6: Diseño de matriz con reducción de un tercio

Intervalo (meses)		0	3	6	9	12	18	24	36
Concentración 1	Lote 1	X	X		X	X		X	X
	Lote 2	X	X	X		X	X		X
	Lote 3	X		X	X	X	X	X	X
Concentración 2	Lote 1	X		X	X	X	X	X	X
	Lote 2	X	X		X	X		X	X
	Lote 3	X	X	X		X	X		X

En los ejemplos que se muestran en las Tablas, las reducciones son menos de la mitad y de un tercio debido a la inclusión de las pruebas completas de todas las combinaciones de factores en algunos intervalos.

Estos ejemplos incluyen las pruebas completas en los intervalos: inicial, final, y de 12 meses (X). Por lo tanto, en el ejemplo de la Tabla 5, la reducción final es menos de la mitad (24/48) o, en la correspondiente a la Tabla 6, de un tercio (16/48) ya que como se observa, en realidad es de 15/48 y 10/48, respectivamente.

### 5.9 Evaluación de los resultados.

El estudio de estabilidad debe describir como se ha diseñado y llevado a cabo el procedimiento muestreo y análisis, además debe describir los métodos estadísticos a ser utilizados en el análisis de los datos, los datos obtenidos, realizar un análisis y discusión de resultados e incluir conclusiones.

### 5.10 Recomendaciones de rotulado.

Luego de realizado y finalizado el estudio de estabilidad es importante plasmar las condiciones de almacenamiento e indicaciones de estos en el etiquetado del producto, por lo que a continuación se describen una serie de leyendas para el etiquetado según las condiciones a las cuales se llevó a cabo el estudio.

Debe establecerse una condición de almacenamiento que debe ser especificadas en el rotulado del medicamento, cuando sea aplicable deben proporcionarse condiciones de almacenamiento específicas, evitando el uso de términos como “conservar a temperatura ambiente” y describir condiciones especiales de forma clara y precisa tales como “no exponer a temperaturas de refrigeración o no congelar”.

Si aplica, se debe añadir la leyenda “Protéjase de la humedad”.

Tabla N° 7. Rotulado para etiquetado de productos.

Condiciones de temperatura y humedad relativas en las que se llevó a cabo el estudio de estabilidad	Recomendaciones del rotulado	Frases de precaución de almacenamiento
30°C/65%HR (largo plazo)	No almacenar a una temperatura mayor a 30° C	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar. Almacenar en condiciones secas para medicamentos higroscópicos.
40°C/75%HR (acelerado)		

		Proteger de la luz
5°C ± 3 °C (largo plazo)	Almacenar en refrigeración a una temperatura de entre 2°C y 8°C	“NO CONGELAR”
25° C ± 2° C y 60% HR ± 5% (corto plazo)		
-20 °C ± 5°C (largo plazo)	Almacenar en un congelador	

En principio, los medicamentos deben envasarse en recipientes que garanticen la estabilidad y proteger al producto farmacéutico del deterioro. Una declaración de almacenamiento no debe ser utilizada para compensar embalaje inadecuado o defectuoso.

## **6.0 DATOS QUE DEBEN CONTENER LOS INFORMES DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD.**

Se detallan además los componentes que deben contener un informe de estudio de estabilidad para fines de registro sanitario, renovaciones de registro y/o modificaciones post registro, independientemente de sus condiciones de almacenamiento y duración, se debe detallar información como: laboratorio fabricante, nombre del producto, cálculos matemáticos, entre otros, basándonos del anexo 5 del informe 34 y RTCA 11.01.04:10 se establece un formato de llenado y presentación para informes de estudios de estabilidad.

**Nombre del medicamento:** (deberá especificarse el nombre comercial del producto que está analizando)

**Nombre del fabricante:** (deberá identificarse el laboratorio responsable de la fabricación y comercialización del medicamento, especificando además el país de origen)

**Laboratorio responsable del estudio:** (en el caso que sea el mismo laboratorio fabricante el encargado de realizar el estudio debe identificarse debidamente, así también debe especificarse si es un laboratorio externo el encargado de realizar dichos estudios)

**Fecha de inicio del estudio:**

**Fecha de finalización del estudio:**

**Forma farmacéutica, presentación y concentración del principio activo del producto:** (especificando si se trata de una cápsula, solución parenteral, gel o spray, y la presentación en la cual se comercializa, así como la concentración del principio activo.)

**Descripción del material de envase y empaque:** (envase primario, sistema de envase cierre.)

**Composición cuali-cuantitativa del producto:** (especificando concentraciones del principio activo y de los excipientes.)

<b>Composición cuali-cuantitativa del producto: Cada 100 ml contiene:</b>	
<b>Principio activo</b>	<b>(mg o kg) por cada 100 ml.</b>

**Información de los lotes a evaluar:** (especificando número de lote, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, fecha de inicio de estudio, fecha de finalización del estudio y Fórmula cuali-cuantitativa de los lotes analizados)

<b>Número de lote</b>	<b>Tipo de lote</b>	<b>Tamaño de lote</b>	<b>Envase primario</b>	<b>Fecha de fabricación</b>	<b>Fecha de caducidad.</b>	<b>Muestras sometidas por lote</b>
1						
2						
3						

<b>Condiciones del almacenamiento durante la prueba:</b>	
<b>Temperatura:</b>	
<b>Humedad:</b>	
<b>Luz:</b>	
<b>Tiempos de muestreo</b>	

**Especificaciones de las pruebas:** (de las pruebas a las que se somete el producto durante el estudio de estabilidad. Métodos y estándares analíticos utilizados en los ensayos. tales como

valores de temperatura y humedad, potencia del principio activo expresados en términos de porcentaje, ensayos de disolución cuando este sea aplicable, resultados de prueba de eficacia de preservantes. parámetros que evalúan la estabilidad física, química o microbiológica del producto según su forma farmacéutica.)

<b>Parámetros</b>	<b>Método</b>	<b>Especificación</b>	<b>Guía utilizada</b>
<b>Aspecto</b>			
<b>pH</b>			
<b>Densidad (si aplica)</b>			
<b>Principio activo</b>			
<b>Volumen del llenado ( si aplica)</b>			
<b>Esterilidad</b>			

**Respaldo bibliográfico:** (que respalde la metodología utilizada para el estudio, en caso de ser metodologías internas estas deberán encontrarse validados con los respectivos cálculos matemáticos.)

**Cálculos matemáticos, análisis estadístico, cromatogramas o evidencia analítica:** (que se genere durante el periodo de estudio, el cual deberá ser tabulado en tablas. Los resultados del estudio deberán presentarse en forma de tablas y gráficos, para cada lote se indicarán los resultados de la prueba tanto en el momento de la fabricación como a los intervalos especificados para cada tipo de estudio.)

**Interpretación de los resultados:**

<b>Número de lote</b>	<b>Especificación de la prueba</b>	<b>T0 meses</b>	<b>T6 meses</b>	<b>T12 meses</b>	<b>T18 meses</b>	<b>T24 meses</b>	<b>T30 meses</b>

**Conclusiones del estudio:** (en el cual se deben incluir la propuesta del periodo de validez y las condiciones de almacenamiento.)

**Funcionario responsable:** (firma y sello)

**Fecha:**

## 6.0 FUENTES BIBLIOGRÁFICAS.

1. Actualización P. REGLAMENTO TÉCNICO RTCA 11.01.04:10 [Internet]. Gob.sv. [consultado el 3 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/10/Anexo-Resolucion-256-2010.pdf>
2. CAMEVET Américas [Internet]. Américas. [Consultado el 4 de julio de 2024]. Disponible en: <http://rr-americas.woah.org/es/proyectos/camevet/>
3. Generales A. Directrices para las pruebas de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen sustancias medicamentosas bien establecidas en formas farmacéuticas corrientes [Internet]. Paho.org. [Consultado el 5 de agosto]. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2008/5 Anexo 5 del informe 34.pdf](https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2008/5%20Anexo%205%20del%20informe%2034.pdf)
4. Generales C. 1040. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD [Internet]. Gob.ar. [consultado el 10 de agosto de 2024]. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat 1040 estudios de estabilidad 042 022 foro.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_1040_estudios_de_estabilidad_042_022_foro.pdf)

## **CAPÍTULO VI**

## 6.0 CONCLUSIONES

1. Los medicamentos veterinarios y productos afines son regulados en El Salvador desde el 07 de agosto del 2024 en la entidad regulatoria denominada Superintendencia de Regulación Sanitaria, bajo los requisitos establecidos en el RTCA 65.05.51:18, acuerdo 313, y normativas que se encuentran inmersas en este reglamento.
2. A partir de lo evidenciado en la matriz comparativa podemos identificar que el RTCA 11.01.04:10 y la guía CAMEVET presentan diferencias respecto a requisitos establecidos para estudios de estabilidad acelerados y a su vez refleja similitudes respecto a las condiciones y requisitos para la realización de estudios de estabilidad a largo plazo.
3. La propuesta de una guía de estudio de estabilidad para productos farmacéuticos de uso veterinario toma en cuenta los requisitos para llevar a cabo los estudios de estabilidad que son necesarios para el cumplimiento de los requerimientos establecidos en el RTCA 65.05.51:18, para la obtención, renovación o modificación del registro sanitario de un producto.
4. El presente trabajo resalta la importancia de desarrollar una guía de estudios de estabilidad para medicamentos de uso veterinario, que define los estudios necesarios para determinar la vida útil del producto durante su comercialización.
5. Por lo tanto, se concluye que la guía propuesta es una herramienta valiosa que servirá como referencia y fuente de información para los técnicos encargados del registro de productos farmacéuticos de uso veterinario. Esta guía facilitará la revisión, evaluación e interpretación de los informes de estudios de estabilidad presentados en trámites como registros nuevos, modificaciones y/o renovaciones de productos veterinarios. Asimismo, será una referencia útil para los laboratorios que necesiten realizar estos trámites ante la autoridad.

## **CAPITULO VII**

## 7.0 RECOMENDACIONES

1. A los profesionales encargados de llevar a cabo los trámites de registro, renovación y/o modificaciones al registro sanitario, se recomienda mantenerse actualizados e informados con todo lo relacionado a normativas, guías, herramientas e instructivos utilizados para la realización de dichos trámites.
2. A los profesionales encargados de llevar a cabo la revisión, evaluación e interpretación de los estudios de estabilidad, tomar como referencia esta guía para llevar a cabo una mejor evolución de informes de estos estudios y a su vez en requisitos establecidos para un mejor rotulado de condiciones de almacenamiento.
3. A los laboratorios que llevan a cabo los estudios de estabilidad para los diferentes trámites, se recomienda cumplir con cada uno de los requisitos establecidos para los diferentes estudios de estabilidad plasmados en esta guía para determinar de mejor manera la vida útil del producto bajo diferentes condiciones.
4. A la SRS, que a partir del 7 de agosto de 2024 asumió la responsabilidad de otorgar el registro, renovación y modificación de los registros sanitarios para medicamentos de uso veterinario y productos afines, se le recomienda:
  - Actualizar el RTCA 65.05.51:18 para establecer criterios y pautas más claras respecto a los distintos requisitos, incluyendo aquellos relacionados con los estudios de estabilidad.
  - Fomentar el uso de normativas vigentes y guías específicas por parte de los laboratorios y profesionales encargados de la elaboración y presentación de informes, facilitando la correcta realización de este tipo de estudios.
  - Organizar ponencias y capacitaciones sobre la ejecución de estudios de estabilidad y la adecuada presentación de sus informes, con el objetivo de mejorar la calidad de las solicitudes y evitar retrasos en la evaluación causados por observaciones durante los procesos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Actualización P. REGLAMENTO TÉCNICO RTCA 11.01.04:10 [Internet]. Gob.sv. [consultado el 20 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/10/Anexo-Resolucion-256-2010.pdf>
2. UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA [Internet]. Uam.mx. [consultado el 20 de abril de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/bitstream/123456789/26791/1/250190.pdf>
3. DIRECTRIZ SOBRE ESTABILIDAD: PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE NUEVAS SUSTANCIAS MEDICAMENTOSAS Y MEDICAMENTOS VETERINARIOS [Internet]. Europa.eu. [consultado el 20 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/vich-gl3-stability-testing-new-veterinary-drug-substances-and-medicinal-products-step-7-after-revision-step-9-en.pdf>
4. Marco Institucional [Internet]. Ministerio de Agricultura y Ganadería. 2020 [Consultado el 25 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.mag.gob.sv/marco-institucional/>
5. Héctor Javier Márquez Bonilla, Juan Ramon Martínez Corleto. Propuesta de una guía de elaboración e inscripción de expediente técnico para productos farmacéuticos de uso veterinario [Internet]. 2021. [Consultado el 25 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/25427/1/16103806.pdf>
6. Acuerdo ejecutivo N° 12. Reformas al manual de organización de la dirección general de ganadería. [Internet]. 2021. Gob. sv. [Consultado el 23 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.transparencia.gob.sv/institutions/mag/documents/430825/download>
7. Consorcioacademico.org. [citado el 20 de abril de 2024]. Disponible en: <https://seguimientolegislativo.consorcioacademico.org/web/get-attachments/token/1668875e277a4f60a5285f1bd96240a7>
8. Superintendencia de Regulación Sanitaria vigilará registro de productos de consumo humano y animal [Internet]. Gob.sv. [Consultado el 26 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.asamblea.gob.sv/node/13206>

9. CAMEVET Américas [Internet]. Américas. [Consultado el 25 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://rr.americas.woah.org/es/proyectos/camevet/>
10. Reglamento técnico centroamericano. RTCA 65.05.51:18 Medicamentos veterinarios y productos afines. requisitos de registro sanitario y control. [Internet], 2021, [Consultado el 25 de febrero de 2024]. Disponible en: [https://osartec.gob.sv/wp-content/uploads/download-manager/files/98\\_rta\\_65\\_05\\_51\\_18\\_medicamentos\\_veterinarios\\_req\\_reg\\_san\\_y\\_ctrl.pdf](https://osartec.gob.sv/wp-content/uploads/download-manager/files/98_rta_65_05_51_18_medicamentos_veterinarios_req_reg_san_y_ctrl.pdf)
11. Farmacéutica y Asuntos Regulatorios SE en G. Universidad Católica de Santa María [Internet]. Edu.pe. [consultado el 15 de abril de 2024]. Disponible en: [https://repositorio.ucsm.edu.pe/server/api/core/bitstreams/2b233f4b\\_b48d\\_4f04\\_a68a\\_158fad085350/content](https://repositorio.ucsm.edu.pe/server/api/core/bitstreams/2b233f4b_b48d_4f04_a68a_158fad085350/content)
12. DIRECTRIZ SOBRE ESTABILIDAD: PRUEBAS DE ESTABILIDAD DE NUEVAS SUSTANCIAS MEDICAMENTOSAS Y MEDICAMENTOS VETERINARIOS [Internet]. Europa.eu. [consultado el 20 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific\\_guideline/vich\\_g13\\_stability\\_testing\\_new\\_veterinary\\_drug\\_substances\\_and\\_medicinal\\_products\\_step\\_7\\_after\\_revision\\_step\\_9\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific_guideline/vich_g13_stability_testing_new_veterinary_drug_substances_and_medicinal_products_step_7_after_revision_step_9_en.pdf)
13. Directrices sobre pruebas de estabilidad: pruebas de estabilidad de Sustancias activas y productos terminados relacionados [Internet]. Europa.eu. [consultado el 20 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific\\_guideline/guideline\\_stability\\_testing\\_stability\\_testing\\_existing\\_active\\_substances\\_and\\_related\\_finished\\_products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific_guideline/guideline_stability_testing_stability_testing_existing_active_substances_and_related_finished_products_en.pdf)
14. Farmacéutica y Asuntos Regulatorios SE en G. Universidad Católica de Santa María [Internet]. Edu.pe. [Consultado el 05 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://repositorio.ucsm.edu.pe/server/api/core/bitstreams/2b233f4b\\_b48d\\_4f04\\_a68a\\_158fad085350/content](https://repositorio.ucsm.edu.pe/server/api/core/bitstreams/2b233f4b_b48d_4f04_a68a_158fad085350/content)
15. Cleotilde Lissette Valdez Duran, Martha Beatriz Vásquez Martínez. Propuesta de un manual de procedimientos para la verificación y cumplimiento de las buenas prácticas de distribución y transporte de productos farmacéuticos basado en el artículo 44 y 45 de la ley de medicamentos. [Internet]. 2017. [Consultado el 05 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://ri.ues.edu.sv/id/eprint/12978/1/16103696.pdf>
16. Delaney S. Directrices de calidad de ICH para el almacenamiento de estabilidad farmacéutica [Internet]. Q1 Científico. 2016 [Consultado el 07 de marzo de 2024]. Disponible en: [https://q1scientific.com/ich\\_quality\\_guidelines/](https://q1scientific.com/ich_quality_guidelines/)

17. Comité de Las Américas de Medicamentos Veterinarios. GUIA PARA LA ELABORACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS [Internet]. Woah.org. [consultado el 20 de abril de 2024]. Disponible en: [https://rr.americas.woah.org/app/uploads/2020/03/reg\\_est\\_001\\_esp\\_por.pdf](https://rr.americas.woah.org/app/uploads/2020/03/reg_est_001_esp_por.pdf)
18. NOTA PARA ORIENTACIÓN SOBRE LAS PRUEBAS DE ESTABILIDAD EN USO DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS (EXCEPTO INMUNOLÓGICOS) [Internet]. Europa.eu. [consultado el 20 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific\\_guideline/note\\_guidance\\_use\\_stability\\_testing\\_veterinary\\_medicinal\\_products\\_exclude\\_immunological\\_veterinary\\_medicinal\\_products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific_guideline/note_guidance_use_stability_testing_veterinary_medicinal_products_exclude_immunological_veterinary_medicinal_products_en.pdf)
19. Generales C. 1040. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD [Internet]. Gob.ar. [consultado el 20 de abril de 2024]. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat\\_1040\\_estudios\\_de\\_estabilidad\\_042\\_022\\_foro.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_1040_estudios_de_estabilidad_042_022_foro.pdf)
20. ANEXO VI – Estabilidad GUIA PARA LA ELABORACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS VETERINARIOS [Internet]. Gob.ar. [citado el 4 de junio de 2024]. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/11.if\\_2019\\_75858935\\_apn\\_dnsasenasa\\_anexo\\_vi.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/11.if_2019_75858935_apn_dnsasenasa_anexo_vi.pdf)

## **ANEXOS**



**ANEXO N° 1**

**REGLAMENTO TECNICO CENTROAMERICANO. RTCA 65.05.51:18 MEDICAMENTOS  
VETERINARIOS, PRODUCTOS AFINES Y SUS ESTABLECIMIENTOS. REQUISITOS DE  
REGISTRO SANITARIO Y CONTROL.<sup>10</sup>**

Anexo de la Resolución No. 436-2020 (COMIECO-XCIII)

**REGLAMENTO TÉCNICO  
CENTROAMERICANO**

**RTCA 65.05.51:18  
ICS 65.020.30  
1<sup>ra</sup>- Revisión**

---

**MEDICAMENTOS VETERINARIOS, PRODUCTOS AFINES Y SUS  
ESTABLECIMIENTOS. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO Y CONTROL**

---

**CORRESPONDENCIA:** Este Reglamento no tiene correspondencia con ninguna norma internacional.

---

Reglamento Técnico Centroamericano, editado por:

- Ministerio de Economía, MINECO
  - Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica, OSARTEC
  - Secretaría de Desarrollo Económico, SDE
  - Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
  - Ministerio de Economía Industria y Comercio, MEIC
  - Ministerio de Comercio e Industrias, MICI
-

# DIARIO OFICIAL



DIRECTOR: Víctor Manuel Portillo Ruiz

TOMO Nº 430

SAN SALVADOR, JUEVES 18 DE FEBRERO DE 2021

NUMERO 35

La Dirección de la Imprenta Nacional hace del conocimiento que toda publicación en el Diario Oficial se procesa por transcripción directa y fiel del original, por consiguiente la institución no se hace responsable por transcripciones cuyos originales lleguen en forma ilegible y/o defectuosa y son de exclusiva responsabilidad de la persona o institución que los presentó. (Arts. 21, 22 y 23 Reglamento de la Imprenta Nacional).

## SUMARIO

	Pág.		Pág.
<b>ORGANO EJECUTIVO</b>		<b>ORGANO JUDICIAL</b>	
<b>MINISTERIO DE GOBERNACIÓN Y DESARROLLO TERRITORIAL</b>		<b>CORTE SUPREMA DE JUSTICIA</b>	
<b>RAMO DE GOBERNACIÓN Y DESARROLLO TERRITORIAL</b>		Acuerdo No. 657-D.- Se declara finalizada Inhabilitación impuesta en el ejercicio de la función pública del notariado ..... 18	
Acuerdo No. 16.- Créase el Comité Asesor Técnico de Búsqueda y Rescate Urbano. .... 3-6		<b>INSTITUCIONES AUTÓNOMAS</b>	
<b>MINISTERIO DE ECONOMÍA</b>		<b>ALCALDÍAS MUNICIPALES</b>	
<b>RAMO DE ECONOMÍA</b>		Decreto No. 9.- Ordenanza de Recuperación, Conservación y Protección del Río Grande de San Miguel, del Municipio de San Dionisio, departamento de Usulután..... 19-34	
Acuerdos Nos. 1083 y 50.- Se modifica parcialmente el listado de incisos arancelarios no necesarios para la actividad autorizada, con sus respectivas excepciones, a dos sociedades..... 7-13		Decreto No. 1.- Ordenanza de Recuperación, Conservación y Protección de la Cuenca del Río Grande de San Miguel, municipio de Moncagua, departamento de San Miguel..... 35-47	
Acuerdo No. 59.- Se autoriza la construcción de una estación de servicio a denominarse "El Peregrino". .... 14-15		<b>SECCION CARTELES OFICIALES</b>	
Acuerdos Nos. 61 y 62.- Se otorgan los beneficios que expresa el Artículo 72 de la Ley General de Asociaciones Cooperativas a dos Asociaciones. .... 16-17		<b>DE PRIMERA PUBLICACION</b>	
<b>MINISTERIO DE EDUCACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA</b>		Declaratoria de Herencia..... 48	
<b>RAMO DE EDUCACIÓN, CIENCIA Y TECNOLOGÍA</b>		Aceptación de Herencia ..... 48	
Acuerdo No. 15-0534.- Se deja sin efecto el Acuerdo Ministerial No. 15-0978 de fecha veintiocho de junio de 2019 .....18		<b>DE SEGUNDA PUBLICACION</b>	
		Aceptación de Herencia ..... 49	
		<b>DE TERCERA PUBLICACION</b>	
		Aceptación de Herencia ..... 49	

**SECCION CARTELES PAGADOS****DE PRIMERA PUBLICACION**

Declaratoria de Herencia .....	50-62
Aceptación de Herencia .....	62-77
Herencia Yacente .....	77
Título Supletorio .....	78-89
Nombre Comercial .....	90-91
Señal de Publicidad Comercial .....	91
Convocatorias .....	91-93
Subasta Pública .....	93-94
Reposición de Certificados.....	94
Disolución y Liquidación de Sociedades .....	94-95
Patente de Invención .....	95
Título Municipal.....	96
Edicto de Emplazamiento.....	96-100
Marca de Servicios .....	101
Declaratoria de Muerte Presunta .....	101-104
Marca de Producto.....	104-105
Inmuebles en Estado de Proindivisión.....	106-115

**DE SEGUNDA PUBLICACION**

Aceptación de Herencia .....	116-121
Herencia Yacente .....	121-122
Título de Propiedad .....	122
Renovación de Marcas.....	123
Nombre Comercial .....	123
Señal de Publicidad Comercial.....	123-125

Pág.

Pág.

Subasta Pública .....	125
Reposición de Certificados.....	125-127
Título Municipal.....	127-128
Emblemas.....	128
Marca de Servicios .....	128-132
Marca de Producto .....	132-149

**DE TERCERA PUBLICACION**

Aceptación de Herencia .....	150-156
Herencia Yacente .....	156
Título de Propiedad.....	156-159
Título de Dominio .....	160
Nombre Comercial .....	160-161
Convocatorias .....	161
Reposición de Certificados.....	161-163
Balance de Liquidación.....	164
Título Municipal.....	164-165
Marca de Servicios .....	165-169
Marca de Producto .....	169-182

**SECCION DOCUMENTOS OFICIALES****CONSEJO DE MINISTROS DE INTEGRACIÓN ECONÓMICA**

Resoluciones Nos. 426-2020(COMIECO-XCII), 427-2020(COMIECO-XCII), 428-2020(COMIECO-XCII), 429-2020(COMIECO-XCII), 430-2020 (COMIECO-EX), 431-2020(COMIECO-EX), 432-2020(COMIECO-XCIII), 433-2020(COMIECO-XCIII), 434-2020(COMIECO-XCIII), 435-2020(COMIECO-XCIII), 436-2020(COMIECO-XCIII), 437-2020(COMIECO-XCIII), 438-2020(COMIECO-XCIII), 439-2020(COMIECO-XCIII), 440-2020(COMIECO-XCIII) emitidas por el Consejo de Ministros de Integración Económica. ....	183-432
--	---------

**RESOLUCIÓN No. 436-2020 (COMIECO-XCIII)****EL CONSEJO DE MINISTROS DE INTEGRACIÓN ECONÓMICA****CONSIDERANDO:**

Que de conformidad con los artículos 38, 39 y 55 del Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana (Protocolo de Guatemala), modificado por la Enmienda del 27 de febrero de 2002, el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO), tiene bajo su competencia los asuntos de la Integración Económica Centroamericana y, como tal, le corresponde aprobar los actos administrativos aplicables en los Estados Parte del Subsistema Económico;

Que según los artículos 7 y 26 del Protocolo de Guatemala, los Estados Parte han convenido establecer un proceso de armonización regional de la normativa técnica;

Que el COMIECO, mediante la Resolución No. 257-2010 (COMIECO-LIX), del 13 de diciembre de 2010, aprobó el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.51:08 Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control, el cual se modificó parcialmente mediante los actos administrativos siguientes: Resolución No. 326-2013 (COMIECO-LXVI), del 12 de diciembre de 2013; Resolución No. 360-2014 (COMIECO-LXX), del 4 de diciembre de 2014; y la Resolución No. 362-2015 (COMIECO-LXXI), del 23 de abril de 2015;

Que las instancias de la Integración Económica tomaron la decisión de revisar el RTCA 65.05.51:08 Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control y sus modificaciones, para ajustarlo en virtud de la experiencia adquirida y las mejores prácticas internacionales aplicables;

Que los Estados Parte, en su calidad de Miembros de la Organización Mundial del Comercio (OMC), notificaron al Comité de Obstáculos Técnicos al Comercio y al Comité de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias, de conformidad con lo establecido en el Acuerdo sobre la Aplicación de Medidas Sanitarias y Fitosanitarias y el Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio, el Proyecto de Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.51:18 Medicamentos Veterinarios, Productos Afines y sus Establecimientos. Requisitos de Registro Sanitario y Control;

Que los Estados Parte, concedieron un plazo prudencial a los Estados Miembros de la OMC para hacer observaciones al Proyecto referido, según lo establecido en el numeral 4), párrafo 9 del artículo 2 del Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio, observaciones que fueron debidamente analizadas y atendidas en lo pertinente;

Que de conformidad con el artículo 2, párrafo 12 del Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio de la OMC, los Miembros preverán un plazo prudencial entre la aprobación de los reglamentos técnicos y su entrada en vigor, con el fin de dar tiempo a los productores para adaptar sus productos o sus métodos de producción a lo establecido en los reglamentos técnicos;

Que en cumplimiento con el artículo 55, párrafo 3, del Protocolo de Guatemala, el Reglamento se remitió a consulta del Comité Consultivo de la Integración Económica (CCIE);

Que el COMIECO se puede reunir de manera virtual mediante el sistema de videoconferencia, en cuyo caso, le corresponde a la Secretaría de Integración Económica Centroamericana (SIECA) recopilar la firma de cada uno de los Ministros o Viceministros, según corresponda, en su respectivo país,

**POR TANTO:**

Con fundamento en los artículos 1, 3, 5, 7, 15, 26, 36, 37, 38, 39, 46, 52 y 55 del Protocolo de Guatemala; y 19, 20 Bis, 32 y 32 Bis del Reglamento de Organización y Funcionamiento de los Consejos: de Ministros de Integración Económica, Intersectorial de Ministros de Integración Económica y Sectorial de Ministros de Integración Económica,

**RESUELVE:**

1. Modificar, por sustitución total, el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.51:08 Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control, aprobado mediante la Resolución No. 257-2010 (COMIECO-LIX), del 13 de diciembre de 2010; por el Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.51:18 Medicamentos Veterinarios, Productos Afines y sus Establecimientos. Requisitos de Registro Sanitario y Control, en la forma que aparece en el Anexo de la presente Resolución y que forma parte integrante de la misma.
2. Los Estados Parte deberán implementar el Código de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) de Medicamentos Veterinarios del Comité para las Américas de Medicamentos Veterinarios de la Organización Mundial de Sanidad Animal, así como su Guía de Verificación, ambos en su versión vigente, en un plazo de cinco (5) años, a partir de la fecha de entrada en vigor del RTCA 65.05.51:18.

Durante el plazo de 5 años indicado en el párrafo anterior, cuando un fabricante de un Estado Parte solicite el registro sanitario o la renovación de su registro en otro Estado Parte, presentará el documento oficial, expedido por su Autoridad Competente, que respalde la implementación del plan operativo para el cumplimiento de las BPM.

3. En el caso de Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua y Costa Rica, el titular del registro sanitario deberá cumplir con la codificación establecida en el Anexo H del RTCA 65.05.51:18, en un plazo de veinticuatro (24) meses, contados a partir de la entrada en vigor del RTCA 65.05.51:18. En el caso de Panamá, dicho plazo será de treinta (30) meses, a partir de la entrada en vigor del RTCA 65.05.51:18. Durante estos plazos, el titular del registro sanitario podrá comercializar los productos bajo la codificación vigente. Una vez vencidos dichos plazos, el titular del registro sanitario deberá comercializar todos sus productos con la codificación que establece el Anexo H del RTCA 65.05.51:18.
4. Derogar los actos administrativos siguientes:
  - a. Resolución No. 257-2010 (COMIECO-LIX), del 13 de diciembre de 2010;
  - b. Resolución No. 326-2013 (COMIECO-LXVI), del 12 de diciembre de 2013;
  - c. Resolución No. 360-2014 (COMIECO-LXX), del 4 de diciembre de 2014; y,
  - d. Resolución No. 362-2015 (COMIECO-LXXI), del 23 de abril de 2015.

5. La presente Resolución entrará en vigor el 10 de agosto de 2021 y será publicada por los Estados Parte.

Centroamérica, 10 de diciembre de 2020

Duayner Salas Chaverri  
Viceministro, en representación del  
Ministro de Comercio Exterior  
de Costa Rica

Miguel Ángel Corleto Urey  
Viceministro, en representación de la  
Ministra de Economía  
de El Salvador

Edith Flores de Molina  
Viceministra, en representación del  
Ministro de Economía  
de Guatemala

David Antonio Alvarado Hernández  
Subsecretario, en representación de la  
Designada Presidencial y Encargada de la  
Secretaría de Estado en el Despacho de  
Desarrollo Económico  
de Honduras

Orlando Solórzano Delgadillo  
Ministro de Fomento, Industria y Comercio  
de Nicaragua

Juan Carlos Sosa  
Viceministro, en representación del  
Ministro de Comercio e Industrias  
de Panamá

El infrascrito Secretario General de la Secretaría de Integración Económica Centroamericana (SIECA) **CERTIFICA:** Que las tres (2) fotocopias que anteceden a la presente hoja de papel bond, impresas únicamente en su anverso, así como un (1) anexo adjunto, impresas únicamente en su anverso, todas rubricadas y selladas con el sello de la SIECA, reproducen fielmente la Resolución No. 436-2020 (COMIECO-XCIII), adoptada por el Consejo de Ministros de Integración Económica, el diez de diciembre de dos mil veinte, por medio del sistema de videoconferencia, de cuyos originales se reprodujeron. Y para remitir a los Estados Parte para su correspondiente publicación, extendiendo la presente copia certificada en la Ciudad de Guatemala, Guatemala, el uno de febrero de dos mil veintiuno. -----

Melvin Redondo  
Secretario General



Anexo de la Resolución No. 436-2020 (COMIECO-XCIII)

REGLAMENTO TÉCNICO  
CENTROAMERICANO

RTCA 65.05.51:18  
ICS 65.020.30  
1<sup>ra</sup>. Revisión

---

**MEDICAMENTOS VETERINARIOS, PRODUCTOS AFINES Y SUS ESTABLECIMIENTOS. REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO Y CONTROL**

---

**CORRESPONDENCIA:** Este Reglamento no tiene correspondencia con ninguna norma internacional.

---

Reglamento Técnico Centroamericano, editado por:

- Ministerio de Economía, MINECO
  - Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica, OSARTEC
  - Secretaría de Desarrollo Económico, SDE
  - Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
  - Ministerio de Economía Industria y Comercio, MEIC
  - Ministerio de Comercio e Industrias, MICI
-

---

**INFORME**

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

Este Reglamento Técnico Centroamericano RTCA Medicamentos Veterinarios, Productos Afines y sus Establecimientos. Requisitos de Registro Sanitario y Control, en su versión vigente, fue acordado por el Subgrupo de Insumos Agropecuarios y el Subgrupo de Medidas de Normalización. La oficialización de este reglamento técnico conlleva la aprobación por el Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana (COMIECO).

**MIEMBROS PARTICIPANTES DEL COMITÉ****Por Guatemala**

Ministerio de Agricultura, Ganadería y Alimentación (MAGA-VISAR)

**Por El Salvador**

Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG)

**Por Nicaragua**

Instituto de Protección y Sanidad Agropecuaria (IPSA)

**Por Honduras**

Secretaría de Agricultura y Ganadería (SENASA)

**Por Costa Rica**

Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG-SENASA)

**Por Panamá**

Ministerio de Desarrollo Agropecuario (MIDA)

## 1. OBJETO

Establecer las disposiciones de registro sanitario y control de los medicamentos para uso veterinario, productos afines y sus establecimientos.

## 2. AMBITO DE APLICACIÓN

Aplica a los medicamentos veterinarios y productos afines, así como a los establecimientos que los registran, fabrican, comercializan, despachan o expenden, fraccionan o almacenan en los Estados Parte.

Se exceptúa del ámbito de aplicación de este reglamento el registro sanitario de las materias primas para elaborar medicamentos veterinarios y productos afines, así como las formulaciones magistrales veterinarias y sus establecimientos, lo cual queda sujeto a la legislación nacional de cada Estado Parte.

**NOTA 1.** Las disposiciones del presente reglamento deben interpretarse en beneficio y protección de la salud humana, la salud animal, el medio ambiente y el patrimonio pecuario en cada uno de los Estados Parte, para cumplir con los objetivos institucionales que cada uno de los Estados Parte tenga en sus distintos cuerpos normativos.

## 3. DEFINICIONES

Para los efectos de este reglamento, se establecen las siguientes definiciones:

**3.1 Almacenedores:** establecimientos dedicados a almacenar medicamentos veterinarios y productos afines, de fabricantes o comercializadores debidamente registrados y aprobados por la autoridad competente.

**3.2 Anotación marginal o modificación de registro sanitario:** cambio de un registro sanitario original, avalado por la autoridad competente a solicitud del titular.

**3.3 Autoridad competente:** entidad encargada de la aplicación del presente reglamento, para su efectivo cumplimiento por los sectores involucrados en el tema y actividad que éste comprende.

**3.4 Certificado de análisis:** documento emitido por el laboratorio de control de calidad del fabricante u otro oficialmente autorizado, que certifica los resultados obtenidos del análisis de calidad de un lote específico.

**3.5 Certificado de libre venta:** documento oficial, emitido por la autoridad competente del país de origen del producto, en el cual se certifica que un medicamento veterinario o producto afín es comercializado en su territorio según las condiciones de venta establecidas.

**3.6 Certificado de registro sanitario:** documento oficial emitido por la autoridad competente que da fe que ha cumplido con todos los requisitos establecidos para el registro sanitario.

**3.7 Envase o empaque:** todo recipiente o envoltura destinada a conservar la calidad e inocuidad del medicamento veterinario o producto afín, facilitando su manipulación.

**3.8 Envase o empaque primario:** recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento veterinario o producto afín en su forma farmacéutica terminada con el propósito de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manejo.

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

**3.10 Estado Parte:** Estados que son parte del Protocolo al Tratado General de Integración Económica Centroamericana -Protocolo de Guatemala-.

**3.11 Estándar analítico:** sustancia de pureza y calidad conocidas, utilizada como patrón de comparación (primario o secundario) en los ensayos de laboratorio de control de calidad.

**3.12 Estándar primario:** aquella sustancia que ha demostrado a través de una serie de análisis, ser un material de alta pureza obtenido de una fuente oficial reconocida y cuyo contenido asignado es aceptado sin requerir comparación con otra sustancia química.

NOTA 1. Las sustancias farmacopeicas de referencia química son consideradas como estándar primario.

**3.13 Estándar secundario:** sustancia de calidad y pureza establecida, la cual es comparada con un estándar de referencia primario, usado para análisis rutinario del laboratorio.

**3.14 Establecimiento veterinario:** espacio físico donde se fabrican, comercializan, despachan o expenden, fraccionan, gestionan registros o almacenan medicamentos veterinarios y productos afines.

**3.15 Etiquetado:** toda información que se adhiera, imprima o grave en el envase y empaque de presentación comercial de un medicamento veterinario o producto afín.

**3.16 Excipiente, ingrediente inerte, vehículo:** materia que se agrega a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación, estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.

**3.17 Fabricante:** toda persona física (natural, individual) o jurídica legalmente constituida que se dedica a la elaboración o formulación de medicamentos veterinarios y productos afines, pudiendo ser maquiladores.

**3.18 Farmacia veterinaria o expendio:** establecimiento legalmente constituido que se dedica a la comercialización de medicamentos veterinarios y productos afines directamente al público.

**3.19 Forma cosmética:** denominación que recibe un grupo de productos que tienen características físicas comunes, por ejemplo: champú, jabón, loción y otros.

**3.19 Fórmula cuali-cuantitativa:** descripción completa de la composición y su contenido, incluyendo ingredientes activos e inertes, con elementos simples o compuestos, de un medicamento veterinario o producto afín, emitida por el fabricante.

**3.20 Fraccionador:** toda persona física (natural, individual) o jurídica legalmente constituida que se dedica a reempacar o reenvasar un medicamento veterinario o producto afín siguiendo con las buenas prácticas de manufactura.

**3.21 Información falsa:** aquella información que se presenta con el objetivo de sustentar un registro sanitario, que no corresponde a la verdadera información del producto y que, con intención, se hace pasar por auténtica.

**3.22 Información inexacta:** aquella que se presenta con el objetivo de sustentar un registro sanitario y que sin intención no es precisa.

**3.23 Inserto o prospecto:** instructivo impreso que acompaña a cada presentación comercial de un medicamento veterinario o producto afín, cumpliendo con las disposiciones sobre etiquetado del presente reglamento.

**3.24 Literatura científica reconocida o documento técnico de respaldo:** se considera como una fuente válida aquella que proviene de revistas indexadas o revisadas por pares<sup>1</sup>, fuentes o guías oficiales, farmacopeas, libros o monografías farmacopeicas cuyas citas permitan tener la trazabilidad de la fuente primaria, sin detrimento de la necesidad de aportar dicha fuente primaria cuando se requiera; estudios realizados bajo guías internacionalmente reconocidas, así como estudios privados aportados por el registrante efectuados bajo normas internacionales reconocidas.

**3.25 Maquilador:** toda persona física (natural, individual) o jurídica legalmente constituida que presta servicios a terceros de formulación o elaboración de un producto.

**3.26 Materia prima:** sustancia, cualquiera que sea su origen, activa o inactiva, utilizada como componente principal, ingrediente activo o excipiente que se usa para la fabricación de medicamentos veterinarios y productos afines, tanto si permanece inalterada como si sufre modificación.

---

<sup>1</sup> Revisada por pares se refiere a paneles de expertos reconocidos en la materia, los cuales verifican que la información y datos son correctos y reales, apegados a la ciencia.

**3.27 Medicamento innovador:** es aquel medicamento que resulta de un proceso de investigación, que está protegido por una patente y es fabricado de manera exclusiva por el laboratorio farmacéutico que la desarrolló. Se denominan por el nombre de la sustancia activa y por un nombre o marca comercial.

Es el producto que fue primero autorizado para la comercialización con base en documentación de calidad, seguridad y eficacia y que ha pasado por todas las fases de desarrollo de un nuevo producto.

**3.28 Medicamento genérico:** medicamento veterinario que contiene el/los mismo/s principio/s activo/s, la misma sal o éster del principio activo que un producto registrado con anterioridad y que no cuenta con protección de patente; en la misma concentración, forma farmacéutica, vía de administración, posología e indicaciones terapéuticas, destinado a la misma especie y categoría, debiendo ser bioequivalente con el producto registrado con anterioridad y diferir apenas en características relativas al tamaño, presentación, periodo de validez, embalaje, etiquetado, excipientes o vehículos. En consecuencia, deben demostrar similares biodisponibilidades, aunque pueden diferir en magnitudes y perfiles temporales de sus actividades farmacológicas.

**3.29 Medicamento similar:** medicamento veterinario no genérico, que contiene el/los mismo/s principio/s activo/s de un medicamento registrado con anterioridad en cualquier país, a la misma concentración y en la misma forma farmacéutica, pudiendo o no variar sus excipientes, pero respetando las especificaciones y los patrones de calidad de farmacopeas reconocidas.

**3.30 Medicamento veterinario:** toda sustancia o sus mezclas que puedan ser aplicadas o administradas a los animales, con fines terapéuticos, profilácticos, inmunológicos, diagnósticos, eutanásicos o para modificar las funciones fisiológicas y de comportamiento. Se incluyen los ectoparasiticidas.

**3.31 Medicamento veterinario en combinaciones a dosis fijas:** mezcla de dos o más principios activos que están en un mismo preparado, los cuales utilizados en combinación resultan más beneficiosos que individualmente.

**3.32 Medicamento veterinario y producto afín alternativo:** conjunto de sustancias o sus mezclas que no son parte de la medicina convencional.

**3.33 Oficina registrante:** establecimiento que tiene como única actividad gestionar registros de productos y establecimientos veterinarios, su renovación o modificación ante la autoridad competente.

**3.34 Período de retiro o tiempo de retiro:** es el período que transcurre entre la última administración o aplicación de un medicamento y la recolección de tejidos comestibles o productos provenientes de un animal tratado, que asegura que el contenido de residuos en los alimentos se ajusta al límite máximo de residuos para los medicamentos veterinarios (LMR).

**3.35 Preparaciones o formulaciones magistrales:** producto medicinal elaborado en una farmacia por el farmacéutico o médico veterinario especializado, para atender una prescripción o receta del médico veterinario de un paciente individual o grupo específico de animales.

**3.36 Principio activo:** sustancia que posee uno o más efectos farmacológicos o que sin tener dichos efectos, al ser administrada o aplicada al organismo animal, adquiere estos efectos luego de sufrir cambios en su estructura química.

**3.37 Producto:** medicamento veterinario o producto afín, según corresponda.

**3.38 Producto afín:** toda sustancia, material de cualquier origen y sus mezclas que se utilicen en los animales o en su medio de vida, con fines de diagnóstico, sanidad, higiene y cosmético.

**3.39 Producto biológico:** producto veterinario elaborado a partir de bacterias, virus, sueros hiperinmunes, toxinas y productos análogos de origen natural, sintético o biotecnológicos que incluyen, reactivos - diagnósticos, antitoxinas, vacunas, microorganismos vivos, microorganismos muertos y los componentes antagónicos o inmunizantes de organismos usados en el diagnóstico, tratamiento o prevención de enfermedades en los animales.

**3.40 Receta controlada (retenida):** receta emitida por un médico veterinario aprobado por la autoridad competente u organismo estatutario, según la legislación nacional de cada Estado Parte, para prescribir medicamentos de uso veterinario controlado.

**3.41 Registrante:** persona física (natural, individual) o jurídica legalmente autorizada por el propietario o titular de registro sanitario de un medicamento veterinario o producto afín para registrarlo ante la autoridad competente. El registrante puede ser el mismo titular del registro sanitario.

**3.42 Registro sanitario:** procedimiento mediante el cual la autoridad competente de un Estado Parte aprueba la comercialización de un medicamento veterinario, producto afín o el funcionamiento de un establecimiento veterinario, luego de cumplir con los requisitos establecidos por ésta.

**3.43 Representante legal:** persona física (natural, individual) o jurídica que representa al titular o propietario del registro sanitario de un producto o establecimiento veterinario y que responde ante la autoridad competente, según sea el caso, en lo que respecta a su registro sanitario.

**3.44 Regente veterinario:** profesional médico veterinario que, de conformidad con las disposiciones legales de cada Estado Parte, es autorizado para que cumpla con las responsabilidades de la dirección técnica, científica y profesional de los distintos establecimientos veterinarios.

**3.45 Titular o propietario del registro sanitario:** persona física (natural, individual) o jurídica que tiene a su favor el registro sanitario de un producto, para su comercialización.

**3.46 Venta libre:** medicamento que se puede comercializar sin receta médica.

#### **4. REGISTRO SANITARIO DE ESTABLECIMIENTOS Y SU RENOVACIÓN**

Todo establecimiento veterinario debe estar registrado y autorizado por la autoridad competente. Los establecimientos se clasifican en:

- a) Fabricantes
- b) Fraccionadores
- c) Comercializadores (importadores, exportadores, droguerías o distribuidoras).
- d) Farmacias o expendios veterinarios
- e) Almacenadores
- f) Oficinas registrantes
- g) Titulares del registro no fabricante
- h) Maquiladores

##### **4.1 Requisitos Generales**

- a) Poseer la autorización de funcionamiento correspondiente, bajo la normativa oficial vigente en cada Estado Parte.
- b) Contar con un representante legal en el país del registro sanitario.
- c) Poder de representación constituido legalmente, otorgado por el titular del registro según lo establecido por la autoridad competente de cada Estado Parte.

**NOTA 1.** Para el caso de Guatemala, Honduras y Panamá, este requisito no será solicitado para el registro de establecimientos, pero si para el registro de productos.

- d) Contar con un regente veterinario.
- e) Documentos legales que respalden la constitución de la empresa en caso de la persona jurídica y documentos de identidad del solicitante en el caso de la persona física (natural, individual).

##### **4.2 Los fabricantes.** Además de los requisitos generales deben:

- a) Presentar el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.
- b) Contar con los servicios de un laboratorio de control de calidad del fabricante, u otro autorizado por la autoridad competente debiendo aportar la copia certificada de dicha autorización con los trámites consulares respectivos.

**4.3 Los fraccionadores y maquiladores.** Además de los requisitos generales, deben presentar el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura.

**4.4 Vigencia.** El registro sanitario de establecimiento tendrá una vigencia de 5 años y para su renovación debe cumplir con los requisitos de registro sanitario establecidos en este apartado, según corresponda. Toda solicitud de renovación puede realizarse desde tres meses antes hasta su fecha de vencimiento.

**4.5 Cancelación del registro sanitario.** Los registros sanitarios de establecimientos pueden ser cancelados previo a su vencimiento, al comprobarse el incumplimiento de:

- a) Cualquiera de las condiciones establecidas para su otorgamiento.
- b) La violación de las normativas específicas en la materia de cada Estado Parte.

## **5. REGISTRO SANITARIO, RENOVACIÓN Y OTROS CONTROLES PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES**

Todo medicamento veterinario y producto afín que se fabrique, importe, exporte, fraccione, almacene, comercialice, despache o expendia, debe estar registrado y autorizado por la autoridad competente.

### **5.1 Productos objeto de registro sanitario y control**

La autoridad competente de cada Estado Parte debe registrar y controlar los siguientes productos:

- a) Productos farmacéuticos o de medicina alternativa de uso veterinario.
- b) Productos biológicos de uso veterinario.
- c) Productos afines de uso veterinario.

### **5.2 Clasificación de los medicamentos veterinarios y productos afines**

Para efectos de registro sanitario y control de los productos, estos se clasifican de acuerdo con su nivel de riesgo en cuatro grupos:

**I.** Medicamentos veterinarios de uso restringido indicados en la lista emitida por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes o por los Estados Parte, de venta y despacho o expendio exclusivo en establecimientos veterinarios aprobados para tal fin por la autoridad competente mediante receta controlada (retenida).

**II.** Productos de uso restringido, de venta y despacho o expendio exclusivo mediante receta controlada (retenida) en establecimientos veterinarios aprobados para tal fin por la autoridad competente.

**III.** Productos veterinarios de venta exclusiva en establecimientos veterinarios que cuentan con un regente médico veterinario y aprobados por la autoridad competente.

**IV.** Medicamentos veterinarios y productos afines de libre venta en cualquier establecimiento autorizado.

### **5.3 Tipos de registro sanitario**

Se consideran dos tipos de registro sanitario de medicamentos veterinarios y productos afines

**a)** Registro sanitario común.

**b)** Registro sanitario simplificado.

#### **5.3.1 Registro sanitario común**

Se aplica a todos los medicamentos veterinarios y productos afines, exceptuando aquellos que estén en el listado armonizado de productos sujetos a registro sanitario simplificado.

Los interesados deben presentar la documentación y cumplir con los requisitos siguientes:

**a)** Solicitud de registro sanitario (formulario A1 o A2 del Anexo A, según corresponda) debidamente lleno y con los documentos de respaldo correspondientes, firmado y sellado por el regente y el registrante.

**b)** Poder notariado del titular otorgado a favor del registrante autorizándolo a realizar estas actividades según lo establecido por la autoridad competente de cada Estado Parte.

**NOTA 1.** Si el poder de representación otorgado previamente se encuentra vigente y faculta al apoderado para registrar, renovar, modificar, cancelar el registro del producto y cualquier otra actividad relacionada con este, no será necesario presentar nuevamente el poder al momento de la solicitud de cualquiera de las anteriores, caso contrario deberá aportarlo.

**c)** Certificado de libre venta según Anexo B en original, emitido por la autoridad competente del país de origen.

**d)** Fórmula de composición cuali-cuantitativa completa, en original, emitida por el técnico responsable del laboratorio o por el técnico responsable que designe el fabricante, que incluya el nombre del producto, principios activos y excipientes expresados según el Sistema Internacional de Unidades.

e) Métodos y metodología de análisis físico, químico y biológico, según corresponda, reconocidos internacionalmente o validados por el fabricante para la determinación de la calidad del medicamento o producto afín.

f) Certificado de análisis de un lote comercial del producto terminado, expedido por el fabricante o por el laboratorio autorizado, en original, firmado y sellado por el técnico responsable del mismo.

Se aceptará un certificado de análisis de un lote piloto, cuando el producto no ha sido comercializado. Esta disposición no aplica a los productos biológicos.

g) Proyecto de etiquetas, etiquetas, inserto, material de empaque cuando corresponda, para ser aprobados, debiendo cumplir con las disposiciones establecidas por la autoridad competente.

h) Estudios científicos o literatura científica reconocida, que respalden la eficacia, estabilidad, seguridad y calidad, para cada una de las especies solicitadas del producto a registrar, de acuerdo con lo establecido en el Anexo C.

El titular del registro debe aportar un resumen de dichos estudios y sus conclusiones en idioma español (traducción libre) o literatura científica reconocida, según corresponda, señalando las citas bibliográficas y adjuntando la documentación de respaldo completa. Las citas bibliográficas no son requeridas para los medicamentos innovadores.

i) Una muestra del producto a registrar, en el envase original con el que se comercializa en el país de origen, cuando lo requiera la autoridad competente.

j) Estándar analítico (primario o secundario), según lo requiera la autoridad competente, de acuerdo con los programas de control de calidad de cada Estado Parte.

k) Cuando el medicamento veterinario o producto afín sea fabricado, por una empresa distinta al titular del registro sanitario, se debe presentar contrato de maquila actualizado, en original o copia del documento debidamente legalizado, de acuerdo con lo establecido en el Anexo D del presente reglamento.

l) El comprobante de pago por el servicio de registro sanitario cuando corresponda.

m) Para el registro sanitario de los medicamentos veterinarios derivados de la biotecnología, el interesado debe presentar el formulario A1 o A2 del Anexo A, según corresponda, con el producto terminado y la documentación técnica y científica de respaldo indicada en el Formulario para el registro de inmunógenos de subunidades obtenidos por métodos biotecnológicos de CAMEVET, en su versión vigente.

### **5.3.2 Medicamentos veterinarios con principios activos en combinaciones a dosis fijas**

Se exceptúan de este numeral los multivitamínicos, multiminerales o una combinación de éstos, vacunas, kits de diagnóstico, sueros hiperinmunes, productos afines y de medicina alternativa. Si alguno de estos productos se combina con otro tipo de medicamento, debe cumplir con los requisitos de este numeral.

Además de los requisitos para el registro sanitario común, las combinaciones deben cumplir presentando lo siguiente:

**5.3.2.1 Ventajas que debe demostrar la combinación.** Se aceptan para el registro sanitario las combinaciones de principios activos que, con literatura científica reconocida o estudios científicos específicos para la combinación que se está solicitando, demuestren ventajas farmacológicas significativas de la combinación en relación con cada ingrediente por separado, sin incrementar de manera significativa los riesgos para la salud animal, salud humana y el medio ambiente, ni promover factores de resistencia microbiológica. Por lo tanto, estas combinaciones deben demostrar al menos una de las siguientes ventajas:

- a) Efecto sinérgico de sumación o de potenciación: cuando la acción de principios activos diferentes se complementan mejorando la actividad terapéutica.
- b) Ampliación del espectro: cuando la combinación de principios activos incrementa el rango de acción contra agentes causales de enfermedades o síndromes ocasionados por varios agentes etiológicos, de manera que la acción de cada ingrediente se complementa para combatir el proceso patológico en su totalidad.
- c) Mejor tolerancia y seguridad: cuando la adición de un ingrediente activo disminuye los efectos adversos o colaterales del otro ingrediente o cuando se demuestra que, a dosis inferiores a las normalmente utilizadas para cada ingrediente activo, se obtiene un efecto terapéutico igual o mejor.
- d) Mejor efecto clínico- patológico: cuando se demuestre que la adición de un ingrediente activo mejora el efecto clínico-patológico en situaciones específicas, favoreciendo la recuperación del animal.
- e) Mejor perfil farmacocinético: cuando la adición de un ingrediente mejora la biodisponibilidad de la formulación, obteniéndose ventajas significativas en la intensidad y duración de la acción.
- f) Mejor adaptación a régimen terapéutico polifarmacéutico o facilidad de manejo de la enfermedad.

### **5.3.2.2 Requisitos que deben cumplir las combinaciones**

**5.3.2.2.1 Indicaciones de uso.** Se aceptan únicamente como válidas las indicaciones en las cuales la combinación de los diferentes principios activos sea necesaria para lograr el efecto terapéutico deseado, de manera que cada ingrediente activo contribuya a lograr tal efecto y estén indicados para lograr tal fin.

**5.3.2.2.2 Dosificación.** Todos los ingredientes activos deben tener la proporción correcta en la formulación para obtener los efectos deseados, respaldados con estudios realizados que demuestren dicha proporción; con estudios de determinación de dosis y metodología validada.

**5.3.2.2.3 Duración de la acción.** La duración de la acción de los distintos principios activos combinados debe ser justificada farmacológicamente, de manera que los ingredientes cumplan con todos los usos recomendados.

**5.3.2.2.4 Controles de calidad.** Debido a que, en las farmacopeas de referencia, la metodología analítica y estándares de calidad son analizados por principios activos individuales, las empresas que deseen registrar estas combinaciones deben presentar los métodos analíticos validados para la identificación y cuantificación de los ingredientes activos presentes en la combinación.

**5.3.2.2.5 Antagonismos.** Mediante estudios científicos o literatura científica reconocida específicas para la combinación que se está solicitando, debe demostrarse que no existe ningún tipo de antagonismo entre los ingredientes de la formulación.

**5.3.2.2.6 Periodos de retiro.** Se establece con base en el principio activo que presente el periodo de retiro más prolongado durante el estudio de eliminación de residuos de la combinación a registrar.

**5.3.2.2.7 Vías de aplicación o administración.** La vía de administración o aplicación de la combinación debe corresponder con la vía aprobada para cada ingrediente por separado, en caso que se indique una nueva vía deben aportarse los estudios farmacológicos correspondientes o la literatura científica reconocida específica para la combinación que se está solicitando que demuestre esta nueva vía.

#### **5.4 Registro sanitario simplificado**

Se aplica a todos los medicamentos veterinarios y productos afines que se encuentran en el listado de productos sujetos a registro sanitario simplificado. Dicho registro sanitario no implica que estos productos sean de libre venta. Los interesados deben presentar la documentación y cumplir con los siguientes requisitos:

- a) Solicitud de registro sanitario simplificado (formulario A3 o A4 del Anexo A, según corresponda).
- b) Certificado de libre venta según Anexo B, en original, emitido por la autoridad competente del país de origen, cuando aplique.
- c) Certificado de análisis de un lote comercial del producto terminado, expedido por el fabricante o por el laboratorio autorizado, en original, firmado y sellado por el técnico responsable del mismo.

Se aceptará un certificado de análisis de un lote piloto, cuando el producto no ha sido comercializado.

**d)** Fórmula de composición cuali-cuantitativa completa, en original, emitida por el técnico responsable del laboratorio o por el técnico responsable que designe el fabricante, que incluya el nombre del producto, principios activos y excipientes expresados según el Sistema Internacional de Unidades.

En el caso de los kits de diagnóstico se debe presentar únicamente la fórmula de composición cualitativa completa.

**e)** Métodos de análisis físico, químico y biológico, según corresponda, utilizados y reconocidos internacionalmente o validados por el fabricante para la determinación de la calidad del medicamento o producto afín.

**f)** Proyecto de etiquetas, etiquetas, inserto, material de empaque cuando corresponda, para ser aprobados, debiendo cumplir con las disposiciones establecidas por la autoridad competente.

**g)** Estándar analítico (primario o secundario) según lo requiera la autoridad competente, de acuerdo con los programas de control de calidad de cada Estado Parte.

**h)** Estudios de estabilidad y estudios de eficacia para el registro de antisépticos y desinfectantes de uso veterinario.

**i)** Poder notariado del titular otorgado a favor del registrante autorizándolo a realizar estas actividades según lo establecido por la autoridad competente de cada Estado Parte.

**NOTA 1.** Si el poder de representación otorgado previamente se encuentra vigente y faculta al apoderado para registrar, renovar, modificar, cancelar el registro del producto y cualquier otra actividad relacionada con este, no será necesario presentar nuevamente el poder al momento de la solicitud de cualquiera de las anteriores, caso contrario deberá aportarlo.

**j)** Una muestra del producto a registrar, en el envase original con el que se comercializa en el país de origen, cuando lo requiera la autoridad competente.

**k)** Cuando el medicamento veterinario o producto afín sea fabricado, por una empresa distinta al titular del registro sanitario, se debe presentar contrato de maquila actualizado, en original o copia del documento debidamente legalizado, de acuerdo con lo establecido en el Anexo D del presente reglamento.

**l)** Los literales e), g) y j) no aplican para los kits de diagnóstico de uso veterinario, sin embargo, deben presentar las especificaciones técnicas y componentes del producto terminado.

m) Comprobante de pago por el servicio de registro sanitario cuando corresponda.

### 5.5 Renovación de registro sanitario

La renovación de registro sanitario se considera una actualización al expediente de registro según la normativa vigente al momento de presentar dicha solicitud, por tanto, adicional a los siguientes puntos, se debe presentar la documentación que se exige en el numeral 5.3.1 y 5.3.2 si corresponde y no fue aportada con anterioridad al expediente:

- a) Solicitud de renovación (formulario A5 del Anexo A).
- b) Documento legal notariado, emitido por el fabricante, el cual debe indicar que las condiciones bajo las que se otorgó el registro sanitario vigente, no han sufrido ninguna modificación legal, técnica ni científica al momento de solicitar la renovación.
- c) Certificado de libre venta según Anexo B, en original, emitido por la autoridad competente del país de origen y en caso de productos afines, cuando aplique.
- d) Estándar analítico (primario o secundario), según lo requiera la autoridad competente, de acuerdo con los programas de control de calidad de cada Estado Parte.
- e) Comprobante de pago por el servicio de registro sanitario cuando corresponda.
- f) Poder notariado del titular otorgado a favor del registrante autorizándolo a realizar estas actividades según lo establecido por la autoridad competente de cada Estado Parte.

**NOTA 1.** Si el poder de representación otorgado previamente se encuentra vigente y faculta al apoderado para registrar, renovar, modificar, cancelar el registro del producto y cualquier otra actividad relacionada con este, no será necesario presentar nuevamente el poder al momento de la solicitud de cualquiera de las anteriores, caso contrario deberá aportarlo.

## 6. ASPECTOS GENERALES DEL REGISTRO, RENOVACIÓN, MODIFICACIÓN Y RECONOCIMIENTO DE REGISTRO SANITARIO

- a) Legalización de documentos oficiales. Todos los documentos emitidos por las autoridades oficiales del país de origen del producto, así como poderes especiales que sustentan el registro sanitario, su renovación, modificación o reconocimiento del registro sanitario de medicamentos veterinarios y productos afines, deben cumplir con sus trámites legales y consulares.
- b) Los Estados Parte reconocerán una validez máxima de dos años a los Certificados de Libre Venta (CLV), contados a partir de la fecha de su emisión. En el caso de que en el CLV se declare una validez menor, ésta será la reconocida por los Estados Parte.

La validez del certificado de análisis será de dos años a partir de la fecha de la obtención

de resultados finales del análisis.

Ambos deben estar vigentes al momento de la recepción de la solicitud para el registro, renovación, modificación o reconocimiento del registro sanitario.

- c) La autoridad competente del Estado Parte podrá registrar medicamentos veterinarios y productos afines elaborados exclusivamente para la exportación, renovar o modificar su registro sanitario, siempre y cuando el establecimiento fabricante cuente con registro y control por la autoridad competente del país de origen; además los productos deberán contar con los controles sanitarios oficiales respectivos y el fundamento científico de que el medicamento no tiene ningún riesgo a la salud humana, animal y ambiente.
- d) La autoridad competente de los Estados Parte no registrarán productos que se encuentren en fase experimental en su país de origen.
- e) Los medicamentos veterinarios y productos afines se deben registrar con nombre comercial único, no permitiéndose nombres múltiples para un mismo registro sanitario.
- f) No se permite que un producto con un mismo número de registro sanitario dirigido para diferentes especies, se comercialice con un material de empaque (etiquetado, imagen comercial) distinto para cada especie, peso o tamaño del animal.
- g) Se puede registrar un producto, renovar o modificar su registro sanitario si en su país de origen no ha sido cancelado, prohibido su uso por razones sanitarias, esté en proceso de registro o renovación.
- h) La solicitud de renovación debe ser presentada a la autoridad competente desde tres meses antes hasta la fecha de vencimiento del registro sanitario.

Asimismo, se permite la importación y comercialización de productos que se encuentren en proceso de renovación de su registro y en cumplimiento con los requerimientos solicitados por la autoridad competente.

Una vez vencido el registro sanitario, si es de interés del titular del registro mantener su comercialización, debe proceder a tramitar un nuevo registro.

Si durante los tres meses posteriores al vencimiento del registro sanitario de un producto, el interesado solicita se conserve el número de registro sanitario asignado originalmente, para registrarlo posteriormente y presenta justificación, la autoridad competente le mantendrá el número original, sin embargo, durante este periodo, no podrá comercializar el producto. Vencido este plazo, el número quedará inválido.

- i) La autoridad competente de los Estados Partes podrá solicitar las certificaciones sanitarias oficiales del país de origen, relacionada con la transmisión de enfermedades o seguridad alimentaria.

- j)** Los medicamentos veterinarios y productos afines provenientes de Organismos Genéticamente Modificados (OGM) o derivados de la biotecnología, requieren de una evaluación de riesgo; en caso de que los resultados de esta evaluación no sean satisfactorios, será necesario realizar un análisis de riesgo.
- k)** Los productos biológicos originarios de países con presencia de enfermedades transfronterizas (exóticas), requieren de un análisis de riesgo.
- l)** La autoridad competente, con la debida justificación técnica, puede solicitar la presentación de documentos adicionales que sustenten la calidad, seguridad o eficacia de los medicamentos veterinarios y productos afines o la aclaración de cualquier información contenida en el expediente de registro sanitario. Si se requiere de controles extras el costo de los mismos debe ser cubierto por el titular del registro.
- m)** La autoridad competente puede solicitar, supervisar y verificar pruebas de eficacia en las condiciones ambientales del Estado Parte en donde se pretende usar un producto. Igualmente puede ordenar la re-evaluación técnica de las sustancias químicas, agentes biológicos y productos formulados previamente registrados cuando existan indicios de ineficacia, resistencia o de efectos adversos a la salud humana, salud animal o el ambiente.
- n)** La autoridad competente al comprobar la falsedad de la información de los datos consignados o la alteración de los documentos presentados, denegará o cancelará el registro sanitario según sea el caso.
- o)** Cuando el medicamento veterinario o producto afin sea fabricado, por una empresa distinta al titular del registro sanitario, se debe presentar contrato de maquila actualizado, en original o copia del documento debidamente legalizado, de acuerdo con lo establecido en el Anexo D del presente reglamento.
- p)** Para los productos que al momento de renovación de su registro sanitario no cuenten con un estudio de estabilidad acelerado o natural (anaquel), deben presentar para la renovación, el estudio de estabilidad acelerado, o en su defecto, el compromiso del aporte del estudio de estabilidad acelerado.
- q)** En materia de estudios de estabilidad se tomará la guía armonizada para la elaboración de estudios de estabilidad en productos farmacéuticos veterinarios del Comité Americano de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET) en su versión vigente, la cual debe adoptarse por los Estados Parte a través de una Resolución del COMIECO.
- r)** Hasta que los Estados Parte desarrollen la normativa respectiva en la materia, los estudios de estabilidad indicados en el presente reglamento, relacionados con productos biológicos de uso veterinario, deben cumplir con lo establecido en las normas específicas del país de origen, o en su defecto, con una norma expedida por una entidad reconocida u organismo internacional.

- s) Cuando un producto sea elaborado por varios fabricantes, debe contar con un registro sanitario individual por cada uno de los fabricantes, debiendo cumplir con el trámite establecido en el presente reglamento.
- t) Los Estados Parte pueden denegar el registro, renovación o reconocimiento del registro sanitario de productos que se destinen a especies productoras de alimentos para el consumo humano que no cuenten con Límite Máximo de Residuos (LMR) establecidos por los organismos internacionales reconocidos en el numeral 17 del presente reglamento.
- u) Los Estados Parte pueden prohibir o restringir principios activos de uso veterinario, debiendo publicarlos según los procedimientos internacionales establecidos, cancelar los registros de aquellos productos que contengan sustancias prohibidas que se encuentren vigentes al momento de su entrada en vigor y ordenar el retiro del mercado de los productos prohibidos conforme lo establezca cada Estado Parte.

Asimismo, los titulares de registro de medicamentos veterinarios con registro sanitario vigente, deben modificar las etiquetas para adecuarlas a las restricciones aprobadas conforme lo establezca cada Estado Parte.

## **7. EXENCIÓN DE REGISTRO SANITARIO**

Se eximen del registro sanitario los productos en los siguientes casos:

- a) Ante una emergencia decretada, eventualidad sanitaria o en protección a un interés público nacional.
- b) Con fines de investigación, previo cumplimiento de los requisitos establecidos en el Anexo F y de acuerdo con el protocolo de ensayo clínico establecido en el Anexo L del presente reglamento, según corresponda.
- c) Para campañas sanitarias oficiales.
- d) Muestras médicas con fines de registro sanitario.
- e) Donaciones.
- f) Medicamentos veterinarios bajo prescripción veterinaria, destinados al tratamiento de un animal específico cuando no exista ningún producto similar registrado en el Estado Parte.

No se permite la solicitud de exención de registro sanitario para principios activos prohibidos, para enfermedades de notificación transfronteriza (exóticas) o que se encuentren restringidos para las especies a las que se destine el producto, según cada Estado Parte.

Las autoridades competentes deben analizar las solicitudes de exención de registro, valorando que las mismas cumplan con lo establecido en el presente reglamento y que el

producto no constituya riesgo inadmisibles a la salud pública, salud animal o al ambiente, debiendo las autoridades determinar la cantidad, fines y los requisitos a cumplir según lo establecido por cada Estado Parte.

## **8. NÚMERO Y CERTIFICADO DE REGISTRO SANITARIO**

En el caso de que la autoridad competente apruebe el registro sanitario, inscribirá el producto según corresponda, asignándole un número con el cual se identificará el producto de uso veterinario de acuerdo con la codificación armonizada.

Una vez inscrito el medicamento veterinario o producto afín, la autoridad competente extenderá el certificado de registro sanitario oficial correspondiente.

## **9. PLAZO DEL REGISTRO SANITARIO**

El registro sanitario concedido tiene una validez de cinco (5) años a partir de su inscripción, pudiendo ser renovado por períodos iguales a solicitud del interesado. Sin embargo, cuando se infrinja lo estipulado en este reglamento o se demuestre que las condiciones originales del registro sanitario han variado en cuanto a eficacia, indicaciones o seguridad del producto, se procederá a exigir las correcciones necesarias o la anulación del registro sanitario.

## **10. CONDICIONES PARA LA IMPORTACIÓN**

La autoridad competente del Estado Parte solamente autorizará solicitudes de importación con fines comerciales, de productos que cuenten con el registro sanitario debidamente aprobado y vigente o en proceso de renovación y aquellos casos contemplados en el numeral 7 (exenciones del registro sanitario).

## **11. ARCHIVO O DESESTIMACIÓN DE LA GESTIÓN**

Se debe ordenar el archivo o desestimación de la gestión, según los procedimientos administrativos de cada Estado Parte, cuando las solicitudes presentadas no reúnan los requisitos señalados en el presente reglamento, la información presentada se encuentre incompleta o inconforme para los fines requeridos o por haber sido presentada en forma extemporánea, siempre que hubiera sido debidamente prevenida o requerida por la autoridad competente.

## **12. ANOTACIÓN MARGINAL O MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO**

El registro sanitario de un producto puede ser modificado a petición del registrante y del regente, previo pago del valor cuando corresponda, únicamente para los casos señalados en

el Anexo E “Tipología y Requisitos de Modificación de Registro Sanitario”. Para ello debe aportar el Poder notariado del titular otorgado a favor del registrante autorizándolo a realizar estas actividades según lo establecido por la autoridad competente de cada Estado Parte.

**NOTA I.** Si el poder de representación otorgado previamente se encuentra vigente y faculta al apoderado para registrar, renovar, modificar, cancelar el registro del producto y cualquier otra actividad relacionada con este, no será necesario presentar nuevamente el poder al momento de la solicitud de cualquiera de las anteriores, caso contrario deberá aportarlo.

Para los casos no contemplados en el Anexo E, se requiere de un registro sanitario distinto e individual para cada una de las variaciones.

Las anotaciones marginales o modificaciones deben ser resueltas (aprobadas o denegadas) y notificadas al interesado por escrito por parte de la autoridad competente. No implican un nuevo registro sanitario, siempre que se encuentren vigentes. En caso de no ser aprobadas, se deben indicar las razones de la denegación.

### **13. CANCELACIÓN DE REGISTRO**

El registro sanitario de cualquier producto podrá ser cancelado por la autoridad competente, previo a su vencimiento, cuando:

- a) Lo solicite por escrito el propietario del registro sanitario.
- b) No cumpla en tres muestreos consecutivos de tres lotes diferentes con las normas de calidad establecidas en su registro sanitario para dicho medicamento veterinario o producto afin.
- c) El uso y manipulación del producto represente riesgo inadmisibles comprobado para la salud humana, salud animal o el ambiente.
- d) Se detecte irregularidad, fraude o falsedad en la composición del producto o en la información aportada para su registro sanitario.
- e) Se compruebe, mediante estudios o ensayos reconocidos por la autoridad competente del Estado Parte, que el producto es ineficaz para los fines indicados en el registro sanitario.
- f) Alguno de los componentes del producto sea prohibido por el Estado Parte.
- g) Se compruebe que su uso interfiere con los objetivos de los programas nacionales de vigilancia epidemiológica, la erradicación de enfermedades, la preservación o mejora del estatus sanitario.

### **14. REQUISITOS DE ETIQUETADO Y RE-ETIQUETADO**

El proyecto de etiqueta o etiqueta, estuche e inserto que deben acompañar a la solicitud de registro sanitario deben ser presentados en español. Adicionalmente, a petición del interesado, se puede incluir otro idioma.

#### **14.1 Obligatoriedad de la etiqueta y re-etiquetado**

Todo medicamento veterinario o producto afín que se fabrique, manipule, almacene, fraccione, distribuya, importe, comercialice, despache, expendo o utilice en los países de la región centroamericana, debe contener la respectiva etiqueta que cumpla con lo estipulado en el presente reglamento.

Debe tener un tamaño de letra legible a simple vista, no menor a 1,5 mm (4 puntos Didot), llevar claramente impresa, visible y en tinta indeleble la información en nomenclatura internacionalmente aceptada, expresando las unidades de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades, no desprenderse y mantener la calidad de las especificaciones definidas por el fabricante.

Se permite el uso de tinta indeleble (jet printer) para el número de registro, fecha de fabricación, fecha de vencimiento y número de lote.

#### **14.2 Contenido de etiqueta común**

- a) Nombre del producto.
- b) Forma farmacéutica.
- c) Vía de administración o aplicación.
- d) Principios activos / agente biológico y su concentración.
- e) Contenido neto.
- f) Nombre y país del laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, debe estar especificado (elaborado por...para...).
- g) Número de lote, fecha de fabricación y fecha de vencimiento, expresado en mm/aa (mes/año).
- h) Fecha de caducidad o su pictograma una vez abierto el producto, cuando aplique.
- i) Requisitos para el almacenamiento y conservación.
- j) Número de registro sanitario del Estado Parte donde se registra, puede ser impreso en el estuche (caja) si la contiene.
- k) La frase "Venta bajo receta médica" (Para medicamentos controlados)
- l) La frase "Uso veterinario".
- m) Especie de destino detallando cada una de ellas.
- n) El pictograma de la especie animal a que se destina (opcional).
- o) La frase "Lea el inserto antes de utilizar el producto", cuando lo contiene.

Esta información debe venir impresa desde el país de origen.

No se permite el re-etiquetado, ni el uso de etiquetas autoadhesibles o autoadheribles ("stickers") para ninguna información en las etiquetas finales, excepto para el número de registro sanitario, previa aprobación de la autoridad competente.

#### 14.3 Contenido de etiqueta para productos de higiene y belleza

- a) Nombre del producto.
- b) Forma cosmética.
- c) Instrucciones de uso.
- d) Ingredientes (de mayor a menor concentración).
- e) Contenido neto.
- f) Nombre y país del laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, debe estar especificado (elaborado por...para...).
- g) Número de lote, fecha de fabricación y fecha de vencimiento, expresado en mm/aa (mes/año).
- h) Número de registro sanitario del Estado Parte donde se registra.
- i) La frase "Uso veterinario".
- j) Especie de destino detallando cada una de ellas.
- k) El pictograma de la especie animal a que se destina (opcional).
- l) La frase "Lea el inserto antes de utilizar el producto", cuando lo contiene.

En este tipo de productos se permite el re-etiquetado, sin que se oculte el número de lote, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, fabricante y país de origen; esta información debe venir impresa en la etiqueta o envase desde el país de origen.

#### 14.4 Contenido de etiqueta para kits de diagnóstico

- a) Nombre del producto.
- b) Instrucciones de uso. Agregar la frase "Lea el inserto antes de utilizar el producto".
- c) Componentes y composición.
- d) Contenido neto.
- e) Nombre y país del laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, debe estar especificado (elaborado por...para...).
- f) Número de lote, fecha de fabricación y fecha de vencimiento, expresado en mm/aa (mes/año).
- g) Número de registro sanitario del Estado Parte donde se registra.
- h) La frase "Uso veterinario".
- i) Especie de interés diagnóstico, detallando cada una de ellas.
- j) El pictograma de la especie animal a que se destina (opcional).
- k) Condiciones de almacenamiento.

En este tipo de productos se permite el re-etiquetado, sin que se oculte el número de lote, fecha de fabricación, fecha de vencimiento, fabricante y país de origen; esta información debe venir impresa en la etiqueta o envase desde el país de origen.

#### 14.5 Contenido de etiqueta para envases o empaques menores o iguales a cincuenta mililitros, cien gramos, ampollas colapsibles y blíster

Las etiquetas de envases o empaques menores o iguales a cincuenta (50) mililitros, cien (100) gramos, ampollas colapsibles y blíster, en su envase o empaque primario deben indicar al menos la siguiente información:

- a) Nombre del producto.
- b) Contenido neto, no aplica para blíster.
- c) Condiciones de almacenamiento, no aplica para blíster.
- d) Principios activos y su concentración.
- e) Número de lote y fecha de vencimiento, expresado en mm/aa (mes/año).
- f) Nombre del país y laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, debe estar especificado (elaborado por...para...).
- g) La frase "Uso veterinario".

Esta información debe venir impresa en la etiqueta, envase o empaque desde el país de origen.

La información faltante según numeral 14.2 y el número de registro sanitario, deben estar contenidas en el empaque secundario (caja) si la contiene y el inserto adjunto.

Cada unidad de venta al público debe acompañarse del correspondiente inserto.

#### **14.6 Contenido de etiqueta para envases o empaques menores o iguales a cincuenta mililitros y cien gramos para ectoparasiticidas de uso veterinario**

Las etiquetas de envases o empaques menores o iguales a cincuenta (50) mililitros y cien (100) gramos, en su envase o empaque primario deben indicar al menos la siguiente información:

- a) Nombre del producto.
- b) Contenido neto.
- c) Condiciones de almacenamiento
- d) Principios activos y su concentración.
- e) Número de lote y fecha de vencimiento, expresado en mm/aa (mes/año).
- f) Nombre del país y laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, debe estar especificado (elaborado por...para...).
- g) La frase "Uso veterinario".
- h) Período de retiro, cuando aplique.
- i) Clase y tipo de ectoparasiticida.
- j) Antídoto(s) en caso de intoxicaciones en seres humanos.
- k) Instrucciones de uso. Lea el inserto antes de utilizar el producto, cuando aplique.

Esta información debe venir impresa en la etiqueta, envase o empaque desde el país de origen.

La información faltante según numeral 14.2 y el número de registro sanitario, deben estar contenidas en el empaque secundario (caja) si la contiene o el inserto adjunto.

Cada unidad de venta al público debe acompañarse del correspondiente inserto.

#### 14.7 Contenido del envase o empaque secundario

El envase o empaque secundario (caja - estuche) debe contener la siguiente información:

- a) Nombre del producto.
- b) Forma farmacéutica.
- c) Vía de administración o aplicación.
- d) Principios activos / agente biológico y su concentración.
- e) Contenido neto.
- f) Nombre y país del laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, debe estar especificado (elaborado por...para...).
- g) Número de lote, fecha de fabricación y fecha de vencimiento, expresado en mm/aa (mes/año).
- h) Fecha de caducidad o su pictograma una vez abierto el producto, cuando aplique.
- i) Requisitos para el almacenamiento y conservación.
- j) Número de registro sanitario del Estado Parte donde se registra.
- k) La frase "Venta bajo receta médica" (Para medicamentos controlados).
- l) La frase "Uso veterinario".
- m) El pictograma de la especie animal(es) a que se destina (opcional).
- n) Especie de destino detallando cada una de ellas.
- o) La frase "Lea el inserto antes de utilizar el producto", cuando lo contiene.
- p) Clase farmacológica.
- q) Indicaciones.
- r) Contraindicaciones y restricciones.
- s) Dosis por especie animal.
- t) Advertencia y precauciones.
- u) Período de retiro, cuando aplique.
- v) La frase "Conservar fuera del alcance de los niños y animales domésticos".

Si la presentación del producto no contiene empaque secundario, la totalidad de la información requerida en este numeral, debe ser impresa en la etiqueta de envase o empaque primario.

Esta información debe venir impresa desde el país de origen.

#### 14.8 Contenido del inserto

Cuando se requiera de inserto, éste debe acompañar siempre al producto al ser distribuido ya sea al por mayor o al detalle, incluido en el envase o empaque secundario (caja-estuche) o adherido al producto si no contiene caja.

Debe contener la siguiente información:

- a) Nombre del producto.

- b) Forma farmacéutica.
- c) Vía de administración o aplicación.
- d) Principios activos / agente biológico y su concentración.
- e) Presentaciones (opcional).
- f) Nombre y país del laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, debe estar especificado (elaborado por.....para...).
- g) Requisitos para el almacenamiento y conservación.
- h) Número de registro sanitario del Estado Parte donde se registra (opcional).
- i) Agregar la frase "Venta bajo receta médica" (Para medicamentos controlados).
- j) Clase farmacológica.
- k) Indicaciones.
- l) Especie de destino detallando cada una de ellas.
- m) Dosis por especie animal.
- n) Advertencia y precauciones.
- o) Período de retiro, si aplica.
- p) Agregar la frase "Conservar fuera del alcance de los niños y animales domésticos".
- q) Contraindicaciones y restricciones.
- r) Efectos colaterales.
- s) Reacciones adversas.
- t) Antídotos, si existen.

#### 14.9 Contenido del inserto para kits de diagnóstico

Cuando se requiera de inserto, éste debe acompañar siempre al producto al ser distribuido ya sea al por mayor o al detalle, incluido en el envase o empaque secundario (caja-estuche) o adherido al producto si no contiene caja.

Debe contener la siguiente información:

- a) Nombre del producto.
- b) Instrucciones de uso.
- c) Componentes y composición.
- d) Contenido neto.
- e) Especificaciones técnicas del producto terminado.
- f) Nombre y país del laboratorio fabricante. En caso de fabricación a terceros, debe estar especificado (elaborado por ... para ...).
- g) Número de registro sanitario del Estado Parte donde se registra (opcional).
- h) Agregar La frase "Uso veterinario".
- i) Especie de interés diagnóstico.
- j) El pictograma de la especie animal a que se destina (opcional).
- k) Requisitos para el almacenamiento y conservación.
- l) Advertencias y precauciones
- m) Agregar la frase "Conservar fuera del alcance de los niños y animales domésticos".

#### 14.10 Contenido de etiqueta, estuche e inserto para ectoparasiticidas de uso veterinario

Debe incluir, además:

- a) Clase y tipo de ectoparasiticida.
- b) Condiciones de uso adecuado concordante con lo declarado en la solicitud de registro sanitario, especificando los nombres comunes y científicos de las plagas o parásitos a combatir, así como el modo de utilización y de aplicación en los animales, según la plaga de que se trate.
- c) Método de preparar el material final de aplicaciones, cuando proceda.
- d) Métodos para la descontaminación y disposición final de envases usados, derrames permanentes y ectoparasiticidas no utilizados.
- e) Advertencias y precauciones para el uso, relativos a la toxicidad de los ingredientes para seres humanos y animales, síntomas de intoxicación, primeros auxilios y medidas aplicables en caso de intoxicación oral, dérmica o inhalatoria cuando proceda, antídoto(s) e indicaciones para el tratamiento.
- f) En mayúscula, en negrita y en un color contrastante, la leyenda: "EN CASO DE INTOXICACIÓN CONSULTE AL MÉDICO Y ENTRÉGUELE ESTA ETIQUETA".
- g) La leyenda destacada "Manténgase alejado de los niños, animales y alimentos".
- h) La leyenda destacada que diga: "ALTO: Lea esta etiqueta antes de usar el producto".
- i) Indicaciones sobre medidas de protección al medio ambiente.
- j) Indicaciones del equipo de protección recomendado para la aplicación del producto, cuando aplique.
- k) El número de teléfono del Centro Nacional de Intoxicaciones del país donde se registra.

La clasificación toxicológica del ectoparasiticida debe realizarse según la Organización Mundial de la Salud (OMS), debe presentarse en el etiquetado de manera visual mediante un color específico y su identificación se debe hacer mediante una banda a lo largo de la base de la etiqueta y estuche secundario, si lo contiene, cuyo ancho será no menor al 15% de la altura de dicha etiqueta y estuche.

Al centro de la banda debe imprimirse en letras de color negro o en un color contrastante el texto que señala la categoría toxicológica del producto "EXTREMADAMENTE PELIGROSO", "ALTAMENTE PELIGROSO", "MODERADAMENTE PELIGROSO" o "LIGERAMENTE PELIGROSO", según corresponda, en un tamaño no menor de la tercera parte del ancho de la banda. En la etiqueta y estuche secundario, si lo contiene, deben colocarse pictogramas ilustrativos que apoyen el uso adecuado del producto en un tamaño que no exceda de las dos terceras partes del ancho.

Las tonalidades de los colores (pantones) así como los símbolos y palabras de advertencia para identificar la categoría toxicológica de los ectoparasiticidas de uso veterinario, se debe hacer de acuerdo con la clasificación del International Programme on Chemical Safety (IPCS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La determinación de la banda toxicológica para ectoparasiticidas con un ingrediente activo o combinaciones se debe realizar de acuerdo con las fórmulas recomendadas por el IPCS. De igual forma se deben utilizar las DL50 recomendadas por dicho programa.

La superficie total de la etiqueta puede ser de otros colores, excepto la franja correspondiente a la categoría toxicológica. El contraste entre el texto impreso y el fondo debe resaltar la legibilidad de los caracteres y no interferir con el color de la franja.

Para las ampollas colapsibles y blíster, el contenido de la etiqueta, envase o empaque primario se debe registrar según se indica en el numeral 14.5 de este reglamento. Para presentaciones menores o iguales a cincuenta (50) ml o cien (100) gramos, el contenido de la etiqueta, envase o empaque primario se debe registrar según se indica en el numeral 14.6 de este reglamento.

#### **14.11 Etiquetas de muestras médicas**

Todo medicamento veterinario o producto afín catalogado como "muestra médica", debe tener las leyendas "MUESTRA MÉDICA VETERINARIA" "PROHIBIDA SU VENTA". La información incluida debe contener al menos la lista completa de ingredientes activos, forma de administración adecuada y contraindicaciones. Queda prohibida la venta y comercio de muestras de medicamentos veterinarios y productos afines, así como la exposición de éstos en los establecimientos que los comercialicen.

### **15. CONTROL DE ESTABLECIMIENTOS Y DE LOS MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES**

**15.1** Los países miembros, deben establecer las medidas y actividades de control y fiscalización sobre los establecimientos y productos involucrados en el registro sanitario, la fabricación, fraccionamiento, importación, almacenamiento, exportación, reexportación, reempaque, distribución, despacho, expendio, manejo y uso de medicamentos veterinarios y productos afines.

#### **15.2 De la publicidad y sus prohibiciones**

La publicidad para los productos del grupo III y IV en cualquier medio de comunicación, no debe contener ambigüedades, omisiones o exageraciones que entrañen la posibilidad de inducir a error al usuario, en particular, en lo que respecta a la seguridad sobre el uso, manejo, naturaleza y composición del producto de uso veterinario. No puede contener información diferente de la que ampara el registro sanitario del producto.

La publicidad se debe hacer de acuerdo con la información técnica de eficacia comprobada por los estudios correspondientes en su registro sanitario.

Se prohíbe toda publicidad de los medicamentos veterinarios del grupo I y II.

Se prohíbe la publicidad o propaganda de aquellos productos que no se encuentren registrados y el uso de imágenes que lesionen la dignidad humana.

### **16. CONFIDENCIALIDAD Y SEGURIDAD DE LA INFORMACIÓN**

El personal de las entidades responsables del registro sanitario, debe cumplir con lo señalado por los instrumentos jurídicos de cada Estado Parte respecto a la confidencialidad y seguridad en el manejo de la información objeto de trámite, debiendo guardar secreto administrativo sobre la documentación que así lo requiera en el desempeño de sus funciones.

La información técnica aportada para el registro sanitario, considerada confidencial, podrá ser usada por la autoridad competente con fines de preservación de la salud pública, salud animal y ambiente, según lo que señalen las leyes y normas locales respectivas.

## **17. METODOLOGÍAS ANALÍTICAS Y ESPECIFICACIONES DE CALIDAD**

La autoridad competente aplicará las guías de referencia de metodologías analíticas, especificaciones de inocuidad, control y calidad en medicamentos veterinarios y productos afines contemplados en:

1. Codex Alimentarius.
2. Código de Regulaciones Federales (CFR) de los Estados Unidos de América, Títulos 9 y 21.
3. Food Safety and Inspection Service (SFIS), USDA.
4. Organización Mundial de Sanidad Animal (O.I.E.).
5. Asociación Oficial de Químicos Analíticos (AOAC).
6. Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP).
7. Farmacopea de la Unión Europea.
8. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la Calidad de los Medicamentos o en su versión vigente.
9. Environmental Protection Agency (EPA).
10. Metodologías de análisis validadas por el fabricante de acuerdo con las guías de referencia reconocidas.

Los Estados Parte reconocen los Límites Máximos de Residuos (LMR) de medicamentos veterinarios establecidos por:

1. Codex Alimentarius.
2. Food and Drugs Administration (FDA).
3. Agencia Europea del Medicamento (EMA por sus siglas en inglés).
4. Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA por sus siglas en inglés).
5. Otros entes gubernamentales y/o de investigación de reconocimiento internacional.

## **18. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN**

Corresponde la vigilancia y verificación del presente reglamento a las autoridades competentes de los Estados Parte.

**19. BIBLIOGRAFÍA**

1. Comité para las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET – OIE), Documentos aprobados.
2. CDM Compendium Canadiense de Medicamentos.
3. FAO, Directrices en materia de medicamentos veterinarios y productos afines.
4. Legislación vigente de cada Estado Parte en materia de medicamentos veterinarios y productos afines.
5. OIRSA, Requisitos Técnico Administrativos para el Registro sanitario y Control de Medicamentos veterinarios y productos afines y Alimentos Para Animales.
6. Real Decreto 1246-2008 de Medicamentos Veterinarios.

**20. REFERENCIAS**

1. Código Federal de Regulaciones (CFR) del Food and Drugs Administration (FDA), títulos 9 y 21.
2. Food Safety and Inspection Service (SFIS), USDA.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS).
4. Codex Alimentarius, Límites Máximos de Residuos (LMR) aprobados para medicamentos y ectoparasiticidas de uso veterinario.
5. Agencia Europea del Medicamento, Límites Máximos de Residuos (LMR) aprobados para medicamentos y ectoparasiticidas de uso veterinario.
6. United States Pharmacopoeia.
7. Farmacopea Europea.
8. International Conference of Harmonization (ICH).
9. Veterinary International Conference of Harmonization (VICH).
10. Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE).
11. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE).

**ANEXO A  
(NORMATIVO)  
FORMULARIO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO**

**A1 - FORMULARIO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO PARA  
MEDICAMENTOS, QUÍMICOS Y ECTOPARASITICIDAS DE USO  
VETERINARIO**

- 1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO**
- 2. CLASIFICACIÓN (uso oficial exclusivo)**
- 3. ESTABLECIMIENTO SOLICITANTE: PROPIETARIO  
REPRESENTANTE LEGAL**
  - 3.1. Nombre.
  - 3.2. Dirección exacta.
  - 3.3. País.
  - 3.4. Número de registro sanitario del establecimiento registrante.
  - 3.5. Responsable técnico.
    - 3.5.1. Número de identificación profesional.
    - 3.5.2. Lugar o medio para recibir notificaciones.
- 4. ESTABLECIMIENTO ELABORADOR**
  - 4.1. Nombre.
  - 4.2. Dirección exacta.
  - 4.3. País.
  - 4.4. Número de registro sanitario del establecimiento.
- 5. ESTABLECIMIENTO FRACCIONADOR**
  - 5.1. Nombre.
  - 5.2. Dirección exacta.
  - 5.3. País.
  - 5.4. Número de registro sanitario del establecimiento.
- 6. FORMA FARMACÉUTICA**
- 7. ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE CONTROL DE LOS  
COMPONENTES DE LA FÓRMULA.**
- 8. METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DEL PRODUCTO. (Describir  
resumidamente el proceso de fabricación).**
- 9. ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE CONTROL DEL PRODUCTO  
TERMINADO**

Indicar y describir las especificaciones y los métodos que se utilizan en la evaluación cuali-cuantitativa de los componentes de la formulación en el producto terminado.

- 9.1. Métodos Biológicos
- 9.2. Métodos Microbiológicos
- 9.3. Métodos Químicos
- 9.4. Métodos Físicos
- 9.5. Métodos Físico-químicos

## 10. FORMA DE PRESENTACIÓN Y CANTIDAD DE PRODUCTO

## 11. ESPECIFICACIÓN Y CONTROL DE ENVASES

- 11.1. Características del envase
- 11.2. Sistema de inviolabilidad
- 11.3. Control de calidad de envases

## 12. PERÍODO DE VALIDEZ (Vencimiento del lote)

13. PRUEBAS DE EFICACIA (Antecedentes bibliográficos y/o pruebas clínicas de eficacia, cuando corresponda).

## 14. INDICACIONES DE USO Y CATEGORÍA DE COMERCIALIZACIÓN

- 14.1. Principales o complementarias.
- 14.2. Para productos antimicrobianos y antiparasitarios, especificar los agentes etiológicos susceptibles.
- 14.3. Especies animales y categorías a las que se destina, uso específico en instalaciones, equipos, u otros.
- 14.4. Categorización oficial: (libre venta, venta bajo receta médica, controlado y restringido u otros tipos de venta).

## 15. VÍA DE APLICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN O UTILIZACIÓN DEL PRODUCTO

Parenteral, oral, instalaciones, equipos, instrumentales u otras.

## 16. PRODUCTOS DE PREPARACIÓN EXTEMPORÁNEA

- 16.1. Preparación del producto para su correcto uso (Premezclas, soluciones, pre-emulsiones, suspensiones u otras).
- 16.2. Período de validez después de su reconstitución, avalada por estudios de estabilidad.
- 16.3. Cuando el producto sea para administrarse en raciones o en el agua de bebida debe indicarse su estabilidad, compatibilidad y/o tiempo de permanencia eficaz en la mezcla o en la solución.

## 17. DOSIFICACIÓN

Indicar la o las cantidades del o de los principios activos expresadas en unidades de peso, volumen o Unidades Internacionales (UI) por kg de peso vivo de acuerdo con su indicación de uso para las diferentes especies y edades.

- 17.1. Dosis del producto de acuerdo con su indicación de uso por peso vivo según especies y edad.
- 17.2. Intervalo entre dosis.
- 17.3. Duración del tratamiento.
- 18. ESTUDIOS DE SEGURIDAD**  
Deben incluirse los antecedentes bibliográficos de seguridad e inocuidad o los estudios clínicos que respaldan estos aspectos, según corresponda.
- 19. FARMACOCINÉTICA DEL PRODUCTO**  
Vías de absorción, distribución y eliminación de los principios activos o sus metabolitos.
- 20. FARMACODINAMIA DEL PRODUCTO (Resumen)**
- 21. EFECTOS COLATERALES POSIBLES (Locales o generales), INCOMPATIBILIDADES Y ANTAGONISMOS FARMACOLÓGICOS**
- 21.1. Contraindicaciones y limitaciones de uso (casos en que su administración puede dar lugar a efectos nocivos).
- 21.2. Precauciones que deben adoptarse antes, durante o después de su administración.
- 22. INTOXICACIÓN Y SOBREDOSIS EN LOS ANIMALES**
- 22.1 Margen de seguridad e inocuidad en la especie diana o destino.
- 22.2 Síntomas, conducta de emergencia y antídotos.
- 23. INTOXICACIÓN EN EL HOMBRE**
- 23.1 Categoría toxicológica.
- 23.2 Se debe indicar tratamiento, antídoto y datos de centros toxicológicos de referencia en el país.
- 24. EFECTOS BIOLÓGICOS NO DESEADOS.**  
Se debe declarar si el o los componentes activos en las condiciones indicadas de uso, producen efectos adversos como los que a continuación se mencionan, debiéndose aportar, si existiera, la bibliografía científica al respecto.
- 24.1. Carcinogénesis
- 24.2. Teratogénesis
- 24.3. Mutagénesis
- 24.4. Resistencia a agentes patógenos
- 24.5. Discrasias sanguíneas
- 24.6. Neurotoxicidad
- 24.7. Hipersensibilidad
- 24.8. Sobre la reproducción
- 24.9. Sobre la flora normal

**25. CONTROLES SOBRE RESIDUOS MEDICAMENTOSOS**

- 25.1.** Datos sobre Ingesta Diaria Admisible (IDA)
- 25.2.** Límite Máximo de Residuos (LMR) en tejidos (músculo, hígado, riñón, grasa), leche, huevos y miel.
- 25.3.** Tiempo que debe transcurrir entre el último tratamiento y el sacrificio del animal para consumo humano.
- 25.4.** Tiempo que debe transcurrir entre el último tratamiento y el destino de la leche, huevos o miel para consumo humano.

**26. PRECAUCIONES GENERALES**

- 26.1.** Límite máximo y mínimo de temperatura para su correcta conservación.
- 26.2.** Describir la forma adecuada de almacenamiento, transporte y destrucción del producto, así como también del método de disposición final de los envases que constituyan un factor de riesgo para la salud pública, animal y el medio ambiente.

**27. CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO**

Precipitaciones, disociaciones, disminución o pérdida de actividad de los principios activos, frío, calor, luz, humedad, compresión en estibas o depósitos.

**28. TRABAJOS CIENTÍFICOS O MONOGRAFÍAS.**

Se deben adjuntar los trabajos científicos o monografías relacionadas con el producto. Se debe incluir la traducción del resumen y las conclusiones de dichos trabajos en idioma español.

Se adjuntan a esta solicitud los requisitos de registro establecidos en este reglamento.

Toda la información que se adjunta a esta solicitud, es parte integral de la misma.

Declaramos que la información presentada es verdadera y toda alteración o información falsa, invalida esta solicitud, sin menoscabo de la responsabilidad penal que ello implica.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del regente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del registrante

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_  
▼

**A2- FORMULARIO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO PARA PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO VETERINARIO**

- 1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO**
- 2. NOMBRE COMÚN Y CLASIFICACIÓN - (uso oficial exclusivo)**
- 3. ESTABLECIMIENTO SOLICITANTE: PROPIETARIO REPRESENTANTE LEGAL**
  - 3.1. Nombre.
  - 3.2. Dirección exacta.
  - 3.3. País.
  - 3.4. Número de registro sanitario del establecimiento registrante.
  - 3.5. Responsable técnico.
    - 3.5.1. Número de identificación profesional:
    - 3.5.2. Lugar o medio para recibir notificaciones.
- 4. ESTABLECIMIENTO ELABORADOR**
  - 4.1. Nombre.
  - 4.2. Dirección exacta.
  - 4.3. País.
  - 4.4. Número de registro sanitario del establecimiento.
- 5. ESTABLECIMIENTO FRACCIONADOR**
  - 5.1. Nombre.
  - 5.2. Dirección exacta.
  - 5.3. País.
  - 5.4. Número de registro sanitario del establecimiento.
- 6. DEFINICIÓN DE LINEA BIOLÓGICA** (Antígenos vacunales, sueros hiperinmunes, reactivos para diagnóstico)
- 7. FORMA FARMACÉUTICA**
- 8. FORMULA CUALI - CUANTITATIVA – CONSTITUCIÓN BIOLÓGICA Y QUÍMICA**
  - 8.1. Antígeno: identificación, cantidad por dosis (título, masa antigénica, proteína u otros)
  - 8.2. Sueros hiperinmunes: concentración en U.I.
  - 8.3. Inactivantes; conservadores; estabilizadores; emulsificantes, adyuvantes u otras sustancias.
  - 8.4. Diluyente: constitución química y biológica si la contiene.

- 9. METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DEL PRODUCTO**
  - 9.1. Describir resumidamente el proceso de fabricación. Describa todos los pasos necesarios para el desarrollo del formulario de inscripción.
  - 9.2. Métodos de control del producto en proceso.
- 10. FORMA DE PRESENTACIÓN Y CONTENIDO**
- 11. ESPECIFICACIÓN Y CONTROL DE ENVASES**
  - 11.1. Características del envase.
  - 11.2. Sistema de inviolabilidad.
  - 11.3. Control de calidad de envases.
- 12. PERÍODO DE VALIDEZ (Vencimiento)**
- 13. INDICACIONES DE USO Y CATEGORÍA DE COMERCIALIZACIÓN**
  - 13.1. Indicaciones principales o complementarias.
  - 13.2. Especies animales a las que se destina.
- 14. VÍA DE APLICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN O UTILIZACIÓN DEL PRODUCTO** (Parenteral, oral, dérmica, pulverización, escarificación, ocular, nasal u otras).
- 15. PRODUCTOS DE PREPARACIÓN EXTEMPORÁNEA**
  - 15.1. Preparación del producto para su correcto uso.
  - 15.2. Indicar período de validez después de su reconstitución avalada por estudios de estabilidad.
- 16. DOSIFICACIÓN**
  - 16.1. Dosis del producto en aplicación preventiva o curativa por peso vivo según especies y edad.
  - 16.2. Esquema de aplicación recomendado.
  - 16.3. Tiempo necesario para conferir inmunidad y duración de la misma.
- 17. EFECTOS COLATERALES POSIBLES (Locales o generales), INCOMPATIBILIDADES Y ANTAGONISMOS**
  - 17.1. Contraindicaciones y limitaciones de uso (casos en que su administración pueda dar lugar a efectos nocivos).
  - 17.2. Precauciones que deben adoptarse antes, durante o después de su administración.
- 18. PRECAUCIONES GENERALES**

Límite máximo y mínimo de temperatura para su correcta conservación. Describir la forma adecuada de almacenamiento, transporte y destrucción del producto, así como también del método de eliminación de los envases que constituyan un factor de riesgo para la salud pública, animal y el medio ambiente.

Se adjuntan a esta solicitud los requisitos de registro establecidos en este reglamento.

Toda la información que se adjunta a esta solicitud, es parte integral de la misma.

Declaramos que la información presentada es verdadera y toda alteración o información falsa, invalida esta solicitud, sin menoscabo de la responsabilidad penal que ello implica.

Nombre y firma del regente

Nombre y firma del registrante

Lugar y Fecha

**A3- FORMULARIO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO SIMPLIFICADO. A EXCEPCIÓN DE KIT DE DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES****1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO****2. CLASIFICACIÓN (uso oficial exclusivo)****3. ESTABLECIMIENTO  
PROPIETARIO/REPRESENTANTE LEGAL****SOLICITANTE:**

3.1. Nombre

3.2. Dirección exacta

3.3. País

3.4. Número de registro sanitario del establecimiento registrante

3.5. Responsable técnico

3.5.1. Número de identificación profesional

3.5.2. Lugar o medio para recibir notificaciones

**4. ESTABLECIMIENTO ELABORADOR**

4.1. Nombre

4.2. Dirección exacta

4.3. País

4.4. Número de registro sanitario del establecimiento

**5. ESTABLECIMIENTO FRACCIONADOR**

5.1. Nombre

5.2. Dirección exacta

5.3. País

5.4. Número de registro sanitario del establecimiento

**6. FORMA FARMACÉUTICA/COSMÉTICA****7. ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE CONTROL DE LOS COMPONENTES DE LA FÓRMULA.****8. METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DEL PRODUCTO** (Describir resumidamente el proceso de fabricación).**9. ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO** (Indicar y describir las especificaciones y los métodos que se utilizan

- en la evaluación cualitativa de los componentes de la formulación en el producto terminado).
- 9.1. Métodos Microbiológicos
  - 9.2. Métodos Químicos
  - 9.3. Métodos Físicos
  - 9.4. Métodos Físico-químicos
- 10. FORMA DE PRESENTACIÓN Y CANTIDAD DE PRODUCTO**
- 11. ESPECIFICACIÓN Y CONTROL DE ENVASES**
- 11.1. Características del envase
  - 11.2. Sistema de inviolabilidad
  - 11.3. Control de calidad de envases
- 12. PERÍODO DE VALIDEZ** (Vencimiento del lote)
- 13. INSTRUCCIONES DE USO**
- 14. ESPECIES DE DESTINO**
- 15. PRECAUCIONES GENERALES**
- 15.1. Límite máximo y mínimo de temperatura para su correcta conservación
  - 15.2. Describir la forma adecuada de almacenamiento
- 16. CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO** (Precipitaciones, disociaciones, frío, calor, luz, humedad, compresión en estibas o depósito).

Se adjuntan a esta solicitud los requisitos de registro establecidos en este reglamento. Toda la información que se adjunta a esta solicitud, es parte integral de la misma.

Declaramos que la información presentada es verdadera y toda alteración o información falsa, invalida esta solicitud, sin menoscabo de la responsabilidad penal que ello implica.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del regente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del registrante

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

**A4- FORMULARIO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO PARA KITS DE DIAGNÓSTICO DE USO VETERINARIO**

**1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO**

**2. CLASIFICACIÓN (uso oficial exclusivo)**

**3. ESTABLECIMIENTO  
PROPIETARIO/REPRESENTANTE LEGAL**

**SOLICITANTE:**

3.1. Nombre

3.2. Dirección exacta

3.3. País

3.4. Número de registro sanitario del establecimiento registrante

3.5. Responsable técnico

3.5.1. Número de identificación profesional

3.5.2. Lugar o medio para recibir notificaciones

**4. ESTABLECIMIENTO ELABORADOR**

4.1. Nombre

4.2. Dirección exacta

4.3. País

4.4. Número de registro sanitario del establecimiento

**5. ESTABLECIMIENTO FRACCIONADOR**

5.1. Nombre

5.2. Dirección exacta

5.3. País

5.4. Número de registro sanitario del establecimiento

**6. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS Y COMPONENTES DEL PRODUCTO  
TERMINADO**

6.1. Sensibilidad

6.2. Especificidad

6.3. Reproducibilidad

6.4. Límite de detección, cuando aplica

6.5. Límite de cuantificación, cuando aplica

**7. FORMA DE PRESENTACIÓN (CONTENIDO NETO)**

- 
8. **PERÍODO DE VALIDEZ** (Vencimiento del lote)
  9. **INSTRUCCIONES DE USO**
  10. **ESPECIE DE INTERÉS DIAGNÓSTICO**
  11. **PRECAUCIONES GENERALES**
    - 11.1. Límite máximo y mínimo de temperatura para su correcta conservación.
    - 11.2. Describir la forma adecuada de almacenamiento.
  12. **CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO** (frío, calor, luz, humedad, compresión en estibas o depósito).

Se adjuntan a esta solicitud los requisitos de registro establecidos en este reglamento. Toda la información que se adjunta a esta solicitud, es parte integral de la misma.

Declaramos que la información presentada es verdadera y toda alteración o información falsa, invalida esta solicitud, sin menoscabo de la responsabilidad penal que ello implica.

---

Nombre y firma del regente

---

Nombre y firma del registrante

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

DIARIO NO

**A5- FORMULARIO DE SOLICITUD DE RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES**

1. Nombre de la empresa solicitante
2. Número de registro sanitario de la empresa
3. Nombre del propietario o representante legal
4. Renovación (N° de registro sanitario)
5. Dirección
6. Teléfono y fax
7. Correo electrónico
8. Lugar o medio para recibir notificaciones
9. Nombre comercial del producto
10. Fabricante
11. País de origen
12. Ciudad
13. Estado
14. Nombre del profesional (regente) que solicita el registro sanitario
15. Número de identificación profesional
16. Teléfono
17. Tel. móvil
18. Correo electrónico

Se adjuntan a esta solicitud los requisitos de renovación de registro establecidos en este reglamento.

Toda la información que se adjunta a esta solicitud, es parte integral de la misma.

Declaramos que la información presentada es verdadera y toda alteración o información falsa, invalida esta solicitud, sin menoscabo de la responsabilidad penal que ello implica.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del regente

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del registrante

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

**FIN DEL ANEXO A**

**ANEXO B  
(NORMATIVO)**

**Certificado de Libre Venta (CLV)**

Debe ser emitido por la autoridad competente del país de origen, constar en original y vigente, con el trámite consular correspondiente y contener la siguiente información:

Se certifica por el presente, a solicitud del gobierno de (nombre del país), que los productos de uso veterinario abajo detallados, de acuerdo con (legislación del país de origen), se fabrica(n) y comercializa(n) en (país) por (nombre del fabricante), establecido en (dirección completa), con registro sanitario N° (número del registro sanitario del fabricante), titular del registro sanitario (nombre), establecido en (dirección completa), con registro sanitario N° (número del registro sanitario del titular), elaborado por (establecimiento maquilador) -para en caso de maquila(titular del registro), establecido en (dirección completa), con registro sanitario N° (número del registro sanitario del maquilador), nombre comercial, forma farmacéutica, fórmula comercial (de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades), indicaciones, especies de destino (especificar), N° registro sanitario, vigencia del registro sanitario, condiciones de venta (libre venta, controlado), vigencia del documento (país, ciudad, fecha), firma y sello de la autoridad competente.

Si el CLV de países fuera del área centroamericana no contiene toda la información contemplada en este Anexo, el interesado debe presentar un documento complementario emitido por la autoridad competente del país de origen, con la información faltante.

Si el medicamento veterinario o producto afín no posee certificado de libre venta porque no se comercializa en el país de origen, el interesado debe presentar un certificado de producto destinado para la exportación, emitido por la autoridad competente que contenga al menos la información antes señalada para el CLV y la(s) razón(es) por la(s) cual(es) el mismo no se comercializa en ese país.

En el caso de que este documento no declare el origen, el interesado debe presentar adicionalmente el certificado de origen emitido por la autoridad correspondiente del país de origen.

Para los productos afines que no son objeto de registro por la autoridad competente sanitaria en el país de origen y están bajo la regulación de otra entidad, dicha autoridad sanitaria deberá emitir un documento indicando tal condición y su fundamento legal, en cuyo caso se aceptarán las certificaciones emitidas por otras entidades regulatorias del país de origen, cuando aplique.

**ANEXO C  
(NORMATIVO)**

**INFORMACIÓN TÉCNICA DE RESPALDO PARA SOLICITAR UN REGISTRO  
SANITARIO DE MEDICAMENTO VETERINARIO.**

**A. FÁRMACOS, QUÍMICOS Y ECTOPARASITICIDAS PARA USO  
VETERINARIO.**

1. Descripción del proceso de elaboración.
2. Información del origen de las materias primas, otros ingredientes descritos en una farmacopea y materiales de acondicionamiento.
3. Pruebas de estabilidad (especificaciones para el plazo de validez, descripción de los estudios, resultados y conclusiones).
4. Estudios de eliminación de residuos o de comprobación del periodo de retiro y descarte, del producto a registrar, cuando aplique.
5. Para medicamentos veterinarios genéricos, adicionalmente presentar los estudios de bioequivalencia.
6. Para medicamentos con moléculas nuevas o innovadoras, excepto productos de medicina alternativa, adicionalmente presentar:
  - 6.1. Pruebas de seguridad en la especie destino, con sus correspondientes referencias bibliográficas.
  - 6.2. Documentación clínica: estudios de eficacia y determinación de dosis.
  - 6.3. Estudios de efectos biológicos no deseados
    - 6.3.1. Carcinogénicos
    - 6.3.2. Teratogénicos
    - 6.3.3. Mutagénicos
    - 6.3.4. Resistencia a patógenos, según corresponda
    - 6.3.5. Trastornos sanguíneos
    - 6.3.6. Neurotoxicidad
    - 6.3.7. Hipersensibilidad
    - 6.3.8. Sobre la reproducción
    - 6.3.9. Sobre la flora digestiva, según corresponda
    - 6.3.10. Estudios de impacto ambiental realizados por el fabricante.

**B. BIOLÓGICOS VETERINARIOS.**

1. Definir y caracterizar las cepas (semilla maestra y líneas de producción).
2. Titulaciones o pruebas de sensibilidad.
3. Información sobre el recipiente y sistema de inviolabilidad del envase o empaque.
4. Estudios y propiedades inmunológicas cuando proceda.
5. Métodos de producción.
6. Protocolo de fabricación (preparación e incubación del organismo matriz de siembra, según corresponda); producción del organismo de siembra de trabajo, cosecha (manejo y preparación, periodo mínimo y máximo de tiempo desde la inoculación hasta la cosecha), cultivo de placas, preparación del pre-inóculo e inóculo, inactivación del antígeno, concentración del antígeno, producción de la vacuna, preparación del producto (composición del preservante y adyuvante), método y grado de concentración, información del producto, método de envasado y desecamiento, cantidad de material antígeno por dosis, pruebas (pureza, inocuidad, seguridad, potencia e identidad)
7. Información del origen de las materias primas, otros ingredientes descritos en una farmacopea y materiales de acondicionamiento.
8. Pruebas de control del producto terminado.
9. Pruebas de estabilidad y su protocolo (especificaciones para el plazo de validez, descripción de los estudios, resultados y conclusiones).
10. Para producto biológico innovador presentar, además:
  - 10.1. Pruebas de seguridad en la especie destino, con sus correspondientes referencias bibliográficas.
  - 10.2. Documentación clínica: estudios de eficacia y determinación de dosis.
  - 10.3. Estudios de efectos biológicos no deseados:
    - 10.3.1. Carcinogénicos
    - 10.3.2. Teratogénicos
    - 10.3.3. Mutagénicos
    - 10.3.4. Trastornos sanguíneos
    - 10.3.5. Neurotoxicidad
    - 10.3.6. Hipersensibilidad
    - 10.3.7. Sobre la reproducción
  - 10.4. Estudios de impacto ambiental realizados por el fabricante.

## APÉNDICE I DEL ANEXO C

## CRITERIOS PARA LA COMPROBACIÓN DEL PERÍODO DE RETIRO Y/O DESCARTE DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

Los Estados Parte acuerdan la aplicación del literal A numeral 4 del Anexo C del RTCA Medicamentos Veterinarios, Productos Afines y sus Establecimientos. Requisitos de Registro Sanitario y Control, en su versión vigente, bajo los siguientes criterios:

1. La comprobación del período de retiro y/o descarte<sup>2</sup> se debe realizar a los medicamentos veterinarios utilizados en las especies productoras de alimentos para consumo humano, una vez en la vida comercial del producto y el estudio debe ser reconocido por los demás Estados Parte.
2. El cumplimiento de la comprobación debe hacerse de acuerdo con el calendario homologado de implementación gradual, para las sustancias contenidas en el siguiente cuadro:

Calendario para el aporte de estudios de comprobación de tiempos de retiro y/o descarte según ingredientes activos		
CR	GT, SV, HN, NI, PA.	Medicamentos veterinarios con el principio activo
2017	CR-PA	Avermectinas (Ivermectina, Doramectina, Abamectina, Moxidectina).
2018	2023	Enrofloxacina y Florfenicol.
2019	2024	$\beta$ Lactámicos y Amidinas.
2020	2025	Sulfonamidas y Organofosforados.
2021	2026	Bencimidazoles (Tiabendazol), Anfenicoles (Tianfenicol).
2022	2027	Bencimidazoles (Albendazol, Mebendazol, Fenbendazol).
2023	2028	Macrólidos (Tilmicosina, Tilosina, Tilvalosina, Espiramicina y Eritromicina).
2024	2029	Quinolonas (Ciprofloxacina, Marbofloxacina), Lincosamidas (Lincomicina, Pirlimicina).
2025	2030	Aminoglicósidos (Estreptomina, Gentamicina, Espectinomicina).
2026	2031	Tetraciclinas (Oxitetraciclina, Clortetraciclina, Doxiciclina).
2027	2032	Ortosaminas (Avilamicina), Pleuromutilinas (Tiamulina).
2028	2033	Polimixina B, Estreptograminas (Virginiamicina), Polipéptidos (Bacitracina).

<sup>2</sup>Período de retiro y/o descarte: se entiende por período de retiro, el intervalo de tiempo transcurrido entre la última administración de un medicamento veterinario a un animal, en condiciones normales de uso y el momento de sacrificio de ese animal para el consumo humano o el período durante el cual deben descartarse leche, huevos y miel, requerido para que los residuos y metabolitos del medicamento veterinario alcancen los niveles de inocuidad aceptados internacionalmente.

2029	2034	Antiparasitarios internos y externos diferentes a los anteriormente incluidos.
2030	2035	Principios activos no incluidos en años anteriores, de acuerdo con los planes de vigilancia establecidos por los Estados Parte.

3. La comprobación se debe realizar por producto, no por principio activo.
4. Los Estados Parte deben revisar las listas de principios activos y grupos farmacológicos de mayor riesgo con el fin de actualizarlas, de tal forma que al final del proceso y cuando corresponda, todos los medicamentos veterinarios que se utilicen en especies productoras de alimentos cuenten con el respectivo estudio de comprobación del período de retiro y/o descarte.
5. Cuando exista evidencia de riesgo de un producto se puede realizar la reevaluación del período de retiro y/o descarte aprobado, según lo recomienda el artículo 112 literal c) de la Directriz de Codex CAC/GL 71-2009 o el que corresponda en su versión vigente.
6. Cuando haya ampliación de uso de un medicamento veterinario hacia otra especie de consumo humano, el período de retiro y/o descarte que declare, está sujeto a un estudio de comprobación para la nueva especie, excepto cuando aplique la extrapolación.
7. Cuando haya cambios en la dosificación de un medicamento veterinario registrado, el período de retiro y/o descarte está sujeto a un estudio de comprobación para la nueva dosificación.
8. Cuando haya cambios de excipientes de un medicamento veterinario registrado, el período de retiro y/o descarte que declare está sujeto a un estudio de comprobación, si el excipiente modifica las características farmacocinéticas del producto, situación que se debe respaldar con la literatura o estudios pertinentes.
9. En el caso de combinaciones de ingredientes activos a dosis fijas, la comprobación se debe hacer para aquel principio activo que tenga el período de retiro y/o descarte más prolongado, individualmente.
10. La comprobación del período de retiro y/o descarte es aplicable a los medicamentos veterinarios de nuevo registro sanitario y sujetos a renovación que no hayan aportado los estudios al momento del registro sanitario y de acuerdo con el calendario aprobado en el numeral 2 *supra*.
11. En los casos que un mismo fabricante elabore un producto con diferentes nombres comerciales, pero idéntico al que cuenta con el estudio de la determinación del período de retiro y/o descarte, no se requiere de un estudio individual por cada uno de los productos.
12. Si se solicita ampliar la vía de administración de un producto similar autorizada para el producto de referencia, se debe presentar un estudio de eliminación de residuos o de comprobación de período de retiro y/o descarte para esa nueva vía.
13. Para realizar el estudio del período de retiro y/o descarte se deben utilizar las siguientes herramientas:
  - a. Guía del Protocolo del Estudio.
  - b. Procedimiento para la implementación de la Guía del Protocolo.

**FIN DEL APÉNDICE I**

APENDICE II DEL ANEXO C

**PROCEDIMIENTO PARA EJECUTAR LA GUÍA DEL PROTOCOLO PARA LA COMPROBACIÓN DEL PERÍODO DE RETIRO Y/O DESCARTE DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS**

1. El interesado debe solicitar por escrito a la autoridad competente su aprobación para realizar el ensayo de comprobación del período de retiro y/o descarte y presentar los siguientes documentos:
  - a) Solicitud por escrito.
  - b) Aportar el protocolo de ensayo, para cada especie de destino o subproducto de consumo humano firmado por el médico veterinario responsable del ensayo.
  - c) Si el estudio es a través de un tercero, presentar la autorización o poder del fabricante para este fin y la solicitud por escrito.
2. La solicitud debe contener:
  - a) Nombre del producto.
  - b) Ingrediente activo a evaluar.
  - c) Especie en la que se aplica.
  - d) Uso terapéutico.
  - e) Vía de administración.
  - f) Dosis y duración del tratamiento.
  - g) Período de retiro y/o descarte a comprobar.
  - h) Número de registro sanitario del medicamento veterinario, cuando aplique.
  - i) Fecha de vencimiento del registro sanitario, cuando aplique.
  - j) Fabricante y país de origen.
  - k) Lugar donde se realiza el ensayo.
  - l) Persona a contactar con sus números de teléfono y correo electrónico.
  - m) Referencia del LMR a utilizar.
3. La autoridad competente posteriormente debe contactar al solicitante y establecer una fecha para coordinar todo lo referente al ensayo, según los plazos establecidos en cada Estado Parte.
4. El médico veterinario oficial y el médico veterinario responsable del ensayo de campo, deben realizar la inspección del establecimiento donde se va a efectuar el ensayo, verificando lo siguiente:
  - a) Instalaciones adecuadas de trabajo: corral, brete (prensa), manga (chutra) y báscula.
  - b) Identificación y registro de los animales.
  - c) Durante el ensayo se le deben garantizar a todos los animales las condiciones de bienestar animal, según la legislación de cada Estado Parte (manejo, alimentación y sanidad).
  - d) Plan de manejo sanitario adecuado.

5. El médico veterinario responsable del ensayo debe evaluar las condiciones de salud de los animales objeto del ensayo y asegurarse que no hayan sido tratados con ningún tipo de producto que pueda interferir en el estudio, según el protocolo.
6. Para la aplicación del medicamento veterinario se requiere la presencia obligatoria del médico veterinario oficial, quien debe refrendar mediante firma el formulario correspondiente.
7. Durante la ejecución del ensayo el médico veterinario oficial puede realizar visitas de verificación, en coordinación con el interesado.
8. Toma de muestras.
  - 8.1. La toma de las muestras es realizada por el médico veterinario oficial en el establecimiento.
  - 8.2. Se debe establecer un mecanismo que garantice la custodia e integridad de la muestra hasta su entrega al laboratorio autorizado. El mismo deberá ser consignado en el protocolo respectivo.
  - 8.3. El interesado es el responsable de retirar las muestras y entregarlas al laboratorio autorizado respetando la integridad de las mismas.
  - 8.4. Se debe establecer un mecanismo que garantice la custodia e integridad de la contramuestra, la cual debe almacenarse bajo custodia oficial, debiendo consignarse en el protocolo respectivo.
  - 8.5. El interesado debe elaborar el informe final según lo establecido en el Anexo 4 del Apéndice III del Anexo C, aportando toda la documentación de respaldo en original para el expediente del registro sanitario o su renovación.
  - 8.6. El análisis e interpretación de los resultados deben ser realizados según se indica en la Guía del Protocolo del Apéndice III del Anexo C.
9. La autoridad competente debe comunicar por escrito al interesado los resultados según sea el caso:
  - a) Si el resultado es satisfactorio, se debe emitir una resolución aceptando el ensayo.
  - b) Si el resultado no es satisfactorio, se debe emitir una resolución comunicando el rechazo indicándole que debe realizar un estudio de eliminación de residuos completo, según la normativa internacional, para poder asignar su período de retiro y/o descarte. El interesado puede apelar esta resolución según los mecanismos internos de cada Estado Parte.
  - c) De no cumplir con lo solicitado en el literal b), para los productos en proceso de registro sanitario o renovación, la autoridad competente puede cancelar o denegar su registro sanitario e informar a las instancias que correspondan.
  - d) Los ensayos deben ser refrendados por la autoridad competente sanitaria donde se realicen.
  - e) Previa evaluación del caso el interesado por única vez puede readecuar su formulación, sin modificar el principio(s) activo(s) ni concentración; solo con la finalidad de corregir la cinética del medicamento veterinario y realizar un nuevo ensayo de comprobación del período de retiro y/o descarte.

**FIN DEL APÉNDICE II**

## APÉNDICE III DEL ANEXO C

**GUÍA DEL PROTOCOLO PARA LA COMPROBACIÓN DEL PERÍODO DE RETIRO Y/O DESCARTE DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS UTILIZADOS EN ANIMALES PRODUCTORES DE ALIMENTOS PARA CONSUMO HUMANO EN LOS ESTADOS PARTE****1. Introducción**

El estudio de comprobación de período de retiro y/o descarte es una prueba en un único punto de comprobación en el tejido marcador teniendo validez técnica, pero circunscrita a la comparación de los resultados del período de retiro y/o descarte con el medicamento veterinario de referencia o bioequivalente, en el cual se utilizan menos animales y el resultado sólo indica si la comprobación es aceptada. Esta prueba sólo establece, si los niveles de residuos aún después de aplicar una tolerancia del 95% (UTL 95%), presenta valores iguales o inferiores del Límite Máximo de Residuos (LMR) permitido en el punto (en el tiempo) que se ha seleccionado para la prueba. No calcula el período de retiro y/o descarte, pero sí confirma un período específico de retiro y/o descarte, comparado con el medicamento veterinario de referencia o bioequivalente.

**2. Antecedentes**

Según la legislación de cada Estado Parte donde se realice el estudio.

**3. Criterios para determinar la necesidad de un estudio de residuos o de un estudio de comprobación de período de retiro y/o descarte**

Los criterios para determinar cuáles medicamentos veterinarios deben ser sometidos a un estudio de comprobación de período de retiro y/o descarte, depende del tipo de producto farmacológico veterinario similar de que se trate, del(los) principio(s) activo(s) presentes e indicaciones de uso, donde se deben tomar en cuenta las especificaciones descritas a continuación.

Las autoridades competentes deben evaluar la pertinencia y validación de las metodologías analíticas utilizadas.

Los estudios de residuos o de comprobación del período de retiro y/o descarte, deben realizarse para medicamentos veterinarios utilizados en animales cuyos productos y subproductos sean destinados al consumo humano.

**3.1 Medicamentos veterinarios que NO REQUIEREN realización de estudios de comprobación de período de retiro y/o descarte en un único punto:**

Se excluyen de este tipo de estudios los siguientes grupos:

- a) Medicamentos veterinarios genéricos o similares con formulaciones idénticas, o con la misma cantidad de ingrediente activo del medicamento de referencia; en los que se ha demostrado bioequivalencia.
- b) Medicamentos veterinarios que demuestren que la biodisponibilidad de su(s) principio(s) activo(s) en la(s) especie(s) de destino sea menor o igual a la del producto de referencia y cuyo período de retiro y/o descarte sea de 0 a 2 días.

### 3.2 Medicamentos veterinarios que REQUIEREN como mínimo un estudio de comprobación de período de retiro y/o descarte (en un único punto):

- a) Medicamentos veterinarios genéricos/similares donde en las pruebas de bioequivalencia en la(s) especie(s) de destino, la biodisponibilidad del principio activo se mantiene superior a la del producto de referencia, durante todo el período de retiro y/o descarte recomendado para el producto de referencia.
- b) Medicamentos veterinarios similares que no hayan demostrado bioequivalencia con el producto de referencia.
- c) Medicamentos veterinarios en los cuales se ha modificado alguno de los excipientes y que se tiene seguridad que altera la biodisponibilidad del ingrediente activo en la(s) especie(s) de destino en los tejidos marcadores.

### 4. Interpretación de los resultados del estudio de comprobación de período de retiro y/o descarte:

- a) Si el estudio demuestra que el límite superior de tolerancia unilateral del 95% (UTL) presenta valores de residuos iguales o inferiores al correspondiente LMR, la comprobación es aceptada. La prueba estadística a utilizar es:

**UTL** = media  $\pm$  kSDm.

**UTL** = Límite Superior de Tolerancia a la media en el punto único.

**SDm** = desviación estándar (típica) de la muestra.

**k** = Constante que se toma de la tabla del Límite de Factor de Tolerancia unilateral del 95% (percentil con una confianza del 95%), para una distribución normal.

**Shapiro-Wilk:** herramienta estadística que se utiliza para determinar la normalidad de los datos obtenidos del estudio de comprobación del período de retiro y/o descarte.

Cuando se realiza la evaluación de los datos y éstos no presentan una distribución normal según la fórmula Shapiro-Wilk, la metodología antes señalada para la comprobación del período de retiro y/o descarte no es aplicable, por tanto, se debe usar un método alternativo que consiste en incrementar el período de retiro y/o descarte del producto de referencia en un rango entre 10-30% dependiendo del riesgo del producto, según EMA/CVMP/036/95, pág. 11 y 12.

- b) Si el estudio demuestra lo contrario, es decir, que los residuos están por encima del LMR entonces la prueba no se acepta y no se puede utilizar el período establecido por el producto de referencia por lo que debe realizarse un estudio de depleción de residuos.
- c) Métodos de análisis y evaluación: se deben incluir los métodos de análisis y evaluación del principio activo. La metodología debe ser de referencia (CODEX-FDA-EMA) o estar validada científicamente (se debe aportar el método analítico completo con su correspondiente validación).
- d) El punto de medición a considerar es el último tiempo (día, horas, entre otros) del período de retiro y/o descarte del medicamento veterinario de referencia o bioequivalente.
- e) Cronograma de actividades y ejecución: programar todas las actividades que deben ser desarrolladas para cumplir con el objetivo del estudio.
- f) La cantidad de animales o productos de origen animal debe ser según se describe en la tabla siguiente:

Tabla 1\*

Espece animal/producto	Producto	Estado productivo	Cantidad mínima
Animales de matanza (rumiantes/porcinos/equinos**)	Tejido marcador	Destinados a faena	6 animales
Bovinos	Leche	Lactancia	10 animales
Aves	Tejido marcador	Destinados a faena	12 (en mezclas del tejido de dos en dos)
Aves	Huevos	---	12 huevos de diferentes aves
Conejos/cuyes	Tejido marcador	Destinados a faena	10
Abejas	Miel	---	5 colmenas del mismo apiario
Peces	Tejido marcador	Listo para cosecha	15-20 peces por estanque tratado
Camarón	Tejido marcador	Listo para cosecha (finalización)	2 kg de camarón entero por estanque

\* Según referencia Guía Técnica del Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET), para la Conducción de Estudios de Metabolismo y Cinética de Residuos de Agentes Farmacológicos de Uso Veterinario en Animales Productores de Alimentos. Estudios de eliminación de residuos para establecer períodos de retiro y/o descarte del medicamento veterinario.

\*\* En aquellos Estados Parte donde los equinos sean destinados al consumo humano o animal.

### 5. Informe general:

Fecha de inicio del ensayo: \_\_\_\_\_

Fecha de finalización del ensayo: \_\_\_\_\_

#### **Producto:**

Nombre comercial del producto: \_\_\_\_\_

Principio activo y concentración: \_\_\_\_\_

Fabricante: \_\_\_\_\_

País de origen: \_\_\_\_\_

Importador y/o distribuidor: \_\_\_\_\_

Fecha de fabricación del producto: \_\_\_\_\_

Fecha de expiración del producto: \_\_\_\_\_

Número de lote: \_\_\_\_\_

Presentación: \_\_\_\_\_

Especie destino o subproductos destinados al consumo humano: \_\_\_\_\_

Vía de administración o aplicación: \_\_\_\_\_

Dosis y duración del tratamiento: \_\_\_\_\_

Período de retiro y/o descarte: \_\_\_\_\_

#### **Finca o explotación:**

Nombre de la explotación: \_\_\_\_\_

País: \_\_\_\_\_

Propietario: \_\_\_\_\_

Dirección del propietario: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ | Correo electrónico: \_\_\_\_\_

Dirección georeferenciada de la finca: \_\_\_\_\_

#### **Animales tratados:**

Tiempo de resguardo del producto: \_\_\_\_\_ (días, horas, entre otros).

Tiempo que duró el tratamiento: \_\_\_\_\_ (días, horas, entre otros).

Fecha de aplicación del producto: \_\_\_\_\_

No. de animales tratados: \_\_\_\_\_ | Vía de aplicación: \_\_\_\_\_

Fecha de envío al sacrificio: \_\_\_\_\_

**Toma de muestra en matadero:**

Fecha de recibido de los animales en el matadero: \_\_\_\_\_

Fecha de sacrificio: \_\_\_\_\_ | Hora: \_\_\_\_\_

Fecha de toma de las muestras: \_\_\_\_\_

No. de muestras recolectadas: \_\_\_\_\_

Tejido marcador donde se toma la muestra: \_\_\_\_\_

Persona responsable de tomar las muestras: \_\_\_\_\_

Nombre del médico veterinario oficial responsable: \_\_\_\_\_

Responsable del retiro y/o descarte de las muestras: \_\_\_\_\_

Medio de conservación de la muestra: \_\_\_\_\_

Fecha de retiro y/o descarte de las muestras: \_\_\_\_\_

**Laboratorio:**

Nombre del laboratorio autorizado: \_\_\_\_\_

Institución a que pertenece el laboratorio: \_\_\_\_\_

Fecha y hora de recibido de las muestras en el laboratorio: \_\_\_\_\_

Temperatura de recibido de la muestra en el laboratorio. \_\_\_\_\_

**Análisis e interpretación de los resultados:**

Entidad que realizó el análisis: \_\_\_\_\_

Profesional que realizó el análisis: \_\_\_\_\_

Nombre del responsable del ensayo: \_\_\_\_\_

| Firma: \_\_\_\_\_

Visto bueno de la autoridad competente:

Nombre \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

## **6. Guía para la realización del estudio:**

### **6.1 Requisitos para las pruebas de comprobación de período de retiro y/o descarte:**

#### **Aspectos generales**

Para la realización de las pruebas de comprobación de período de retiro y/o descarte se deben cumplir con las siguientes directrices:

- a) El protocolo para la realización del ensayo debe ser aprobado por la autoridad competente.
- b) Utilizar metodologías que permitan predecir el comportamiento del medicamento veterinario en la especie de destino.
- c) Los laboratorios o instituciones, así como los profesionales responsables por la ejecución de las pruebas analíticas deben estar previamente autorizados por la autoridad competente, para la realización de esa prueba y cumplir con los principios éticos en relación con la confidencialidad y transparencia.
- d) Las instituciones, laboratorios o empresas responsables por la ejecución de la prueba analítica deben tener experiencia comprobada para la realización de la misma, así como las instalaciones y equipos necesarios de acuerdo con la metodología a ser utilizada.
- e) Se deben realizar tantos estudios de comprobación de residuos, como especies destinadas a la alimentación humana tenga el medicamento veterinario a analizar y si es pertinente, incluir la extrapolación de especies utilizando guías de extrapolación internacionalmente aceptadas.
- f) La autoridad competente del país donde se realice el ensayo es la encargada de evaluar y aprobar los protocolos de los estudios de comprobación de período de retiro y/o descarte y debe participar de la supervisión de la prueba, al menos en las fechas de aplicación del producto y en el muestreo de los tejidos o productos.

#### **Objetivo**

Establecer los criterios o principios para la realización de estudios de comprobación del período de retiro y/o descarte de los medicamentos veterinarios que lo requieran en los Estados Parte.

## 6.2 Metodología del estudio

### 6.2.1 Normas de referencia

- a) Guía Técnica del Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET), para la Conducción de Estudios de Metabolismo y Cinética de Residuos de Agentes Farmacológicos de Uso Veterinario en Animales Productores de Alimentos. Estudios de eliminación de residuos para establecer períodos de retiro y/o descarte del medicamento veterinario.
- b) Guía VICH GL 2, GL48, GL 49.

### 6.2.2 Medicamento veterinario objeto de estudio

Descripción del medicamento veterinario en estudio.

### 6.2.3 Especie(s) o producto(s) en que se realiza el estudio

Según la especie(s) o producto(s) del ensayo.

### 6.2.4 Condición sanitaria de los animales y explotaciones

#### 6.2.4.1 Características y condiciones sanitarias de los animales objeto del estudio

- a) Animales representativos de la especie en la que se está indicando el producto.
- b) Buen estado de salud (examen clínico).
- c) Animales sin signos compatibles con enfermedades.
- d) Buena condición corporal.
- e) Animales de matanza o en las distintas etapas de producción según se trate el producto que se vaya a comprobar su período de retiro y/o descarte.
- f) Los animales sometidos a la evaluación no deben haber recibido tratamiento con ningún medicamento veterinario que interfiera con los resultados del estudio.

#### 6.2.4.2 Características de la explotación o la finca

- a) Instalaciones adecuadas de trabajo: corral, brete (prensa), manga (chutra) y báscula.
- b) Identificación y registro de los animales. Los animales deben estar identificados de forma segura.
- c) La finca debe tener un sistema de manejo general que permita una adecuada alimentación de los animales con base en sus requerimientos nutricionales.

#### 6.2.4.3 Número de animales necesarios para el estudio

El número de animales según la Tabla 1.

#### 6.2.4.4 Medicamento veterinario a evaluar

Los medicamentos veterinarios a utilizar deben ser suministrados por el interesado, garantizando que han sido almacenados de acuerdo con lo que establece la etiqueta del producto.

#### 6.2.4.5 Aplicación del medicamento veterinario

- a) Los animales deben ser pesados de forma que la dosis del medicamento veterinario administrado sea precisa, según la dosis máxima recomendada.

- b) La aplicación del producto debe ser por un médico veterinario responsable del ensayo, por la vía utilizada para establecer el periodo de retiro del producto de referencia, bajo la supervisión directa de un médico veterinario oficial designado.
- c) Se debe aplicar la dosis máxima declarada por el fabricante en el etiquetado y el tratamiento debe ser sobre la máxima duración prevista.
- d) Los envases utilizados de los productos aplicados deben quedar bajo la custodia de la autoridad competente, hasta la finalización del estudio.

#### **6.2.4.6 Duración del ensayo y recopilación de información**

- a) El ensayo tiene una duración correspondiente al período de retiro y/o descarte del medicamento veterinario de referencia.
- b) Durante el ensayo se le deben garantizar a todos los animales las condiciones de bienestar animal (manejo, alimentación y sanidad).
- c) Durante el ensayo no se debe aplicar ningún medicamento veterinario que pueda afectar los resultados de la prueba.
- d) Cualquier animal que presente cualquier signo clínico durante el ensayo, debe ser excluido del mismo.
- e) Durante la realización del ensayo, la información debe ser recabada por los técnicos del laboratorio solicitante del estudio y refrendada por el médico veterinario oficial designado por la autoridad competente.
- f) La realización del ensayo se debe efectuar de lunes a viernes, en horas laborales del médico veterinario oficial designado por la autoridad competente.

#### **6.2.4.7 Sacrificio y toma muestra**

- a) Los animales deben ser sacrificados en un solo día, en plantas de proceso y los subproductos en establecimientos de producción primaria, donde las muestras y contramuestras deben ser recolectadas bajo la supervisión del médico veterinario oficial.
- b) La identificación de las muestras y contramuestras, deben mantener la trazabilidad respectiva.
- c) Tipo de muestras: tejido marcador o subproducto, según el medicamento veterinario a evaluar de acuerdo con el Anexo 3.
- d) Peso mínimo de la muestra y contramuestra, requerido según la especie y el ensayo.

#### **6.2.5 Resultados e informe final del estudio**

- a) Al momento de emitir los resultados, el laboratorio debe remitir el original de los mismos al interesado y copia a la autoridad competente.
- b) El interesado debe elaborar el informe final según lo establecido en el Anexo 4, aportando toda la documentación de respaldo en original, para el expediente de registro o renovación del producto.

#### **6.2.6 Costos del ensayo**

Los costos asociados al ensayo deben ser asumidos por el interesado.

**ANEXO 1**  
**LISTADO DE ANIMALES A TRATAR**  
**PARA LA PRUEBA DE COMPROBACIÓN DE RESIDUOS**

Fecha del pesaje: \_\_\_\_\_

Especie: \_\_\_\_\_

Raza: \_\_\_\_\_

No.	Identificación	Sexo	Peso vivo Kg.
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			

Nombre del médico veterinario responsable del fabricante: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del médico veterinario oficial: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

**Observaciones:**

---

---

---

DL

**ANEXO 2**  
**APLICACIÓN DEL PRODUCTO**

Nombre del producto: \_\_\_\_\_ Uso terapéutico: \_\_\_\_\_

Ingrediente activo y concentración: \_\_\_\_\_

Periodo de retiro y/o descarte a comprobar \_\_\_\_\_

Presentación: \_\_\_\_\_

Número de lote: \_\_\_\_ Fecha de fabricación: \_\_\_\_\_ Fecha de vencimiento: \_\_\_\_\_

Número de registro sanitario: \_\_\_\_\_ Laboratorio fabricante: \_\_\_\_\_

País de origen: \_\_\_\_\_

Fecha de administración del producto: \_\_\_\_\_

Médico veterinario responsable del ensayo: \_\_\_\_\_

Código profesional: \_\_\_\_\_

Médico veterinario oficial: \_\_\_\_\_

Aportar el certificado de análisis del lote del producto a utilizar en el ensayo, debidamente firmado y sellado por el técnico responsable del mismo.

Número	Identificación del animal	Dosis aplicada	Vía de administración	Fecha para recolección de la muestra
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				

Custodia: los envases del producto aplicado quedan bajo custodia de la autoridad competente hasta terminar el estudio.

Nombre del médico veterinario responsable del ensayo: \_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del médico veterinario oficial: \_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_

**ANEXO 3**  
**REGISTRO, CANTIDAD, TIPO E IDENTIFICACIÓN DE LAS MUESTRAS**

<b>TOMA DE MUESTRA</b>			
Fecha de toma de muestra:		Nombre y número del establecimiento donde se toma la muestra:	
Nombre del laboratorio al que se remite la muestra:		Nombre del producto:	
Nombre del médico veterinario oficial:		Fecha de recibo de la muestra:	
Muestra No.	Identificación de la muestra	Tipo de muestra	Peso de la muestra en gramos
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			

Nombre y firma del médico veterinario oficial: \_\_\_\_\_

DIARIO OFICIAL  
NO. 1

**ANEXO 4****APARTADOS A DESARROLLAR EN EL INFORME FINAL DE LA  
COMPROBACIÓN DEL PERÍODO DE RETIRO Y/O DESCARTE DE  
MEDICAMENTOS VETERINARIOS UTILIZADOS EN ANIMALES  
PRODUCTORES DE ALIMENTOS PARA CONSUMO HUMANO EN LOS  
ESTADOS PARTE**

El informe final debe contener los siguientes apartados:

1. Título
2. Autor(es) del estudio
3. Resumen en español e inglés u otro idioma
4. Introducción
5. Materiales y métodos
6. Resultados y discusión
7. Conclusiones
8. Referencias bibliográficas

**FIN DEL APÉNDICE III**

**FIN DEL ANEXO C**

DIARIO OFICIAL  
NO TIENE VALOR

**ANEXO D  
(NORMATIVO)**

**ELEMENTOS A APORTAR CUANDO APLIQUE EL CONTRATO DE  
FABRICACIÓN O MAQUILA**

1. Identificación de las partes contratantes facultadas para suscribir un contrato, conforme a la legislación de cada Estado Parte.
2. Las obligaciones y responsabilidades de cada una de las partes, en relación con la fabricación, manejo, almacenamiento, liberación, etiquetado, re-envase y/o re-empaque, del producto, cuando aplique.
3. Las responsabilidades de cada una de las partes, en relación con la calidad, seguridad y eficacia del producto.
4. Manifestación expresa de la aceptación de los acuerdos pactados por las partes respecto a los puntos señalados en el presente anexo.
5. Lista de cada uno de los productos, la cual debe anexarse y puede modificarse cuando sea necesario.

**FIN DEL ANEXO D**

DIARIO OFICIAL  
NO TIENE

**ANEXO E  
(NORMATIVO)**

**TIPOLOGÍA Y REQUISITOS PARA LAS MODIFICACIONES AL REGISTRO  
SANITARIO (ANOTACIONES MARGINALES)**

**A. Modificaciones que requieren aprobación previa de la autoridad competente**

**A.1. Modificaciones relacionadas con establecimientos**

TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
<b>A.1.1.</b> Cambio de razón social del: <b>a)</b> Fabricante conservando su origen excipientes <b>b)</b> Fraccionador <b>c)</b> Maquilador <b>d)</b> Titular del registro sanitario fabricante <b>e)</b> Comercializador <b>f)</b> Farmacia o Expendio Veterinario <b>g)</b> Almacenador	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente.</li> <li>2. Copia del documento de funcionamiento vigente otorgada por la autoridad competente del país de origen, donde se indique la nueva razón social, de acuerdo con su legislación vigente.</li> <li>3. Personería jurídica o acta de constitución, actualizada, o documento de identidad de la persona física (natural, individual) (si el establecimiento es nacional).</li> <li>4. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<b>A.1.2.</b> Cambio de razón social del titular del registro sanitario no fabricante.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente.</li> <li>2. Documento emitido por la autoridad competente del país de origen, donde se indique la nueva razón social, según su legislación vigente.</li> <li>3. Personería jurídica o acta de constitución, actualizada, si el establecimiento es nacional.</li> <li>4. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<b>A.1.3.</b> Cambio de razón social del registrante u oficina registrante.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y el regente.</li> <li>2. Personería jurídica o acta de constitución, actualizada, si el establecimiento es nacional.</li> <li>3. Poder notariado del titular del registro donde elimina derechos del anterior y se indica el nuevo, con los trámites consulares respectivos, cuando corresponda.</li> <li>4. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<b>A.1.4.</b> Cambio o ampliación de representantes legales.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el (los) nuevo(s) representante(s) legal(es).</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Poder notariado y con trámites consulares respectivos, cuando proceda, que acredite el cambio o ampliación. Si el titular del registro y el nuevo representante legal pertenecen al mismo establecimiento, la solicitud de este requerimiento será aplicable según la legislación vigente de cada Estado Parte.</li> <li>3. Personería jurídica o acta de constitución, actualizada, o documento vigente de identidad de la persona física (natural, individual) (si el establecimiento es nacional).</li> <li>4. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<b>A.1.5.</b> Cambio de titular del registro sanitario por cesión o venta del registro, sin modificar el origen.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente.</li> <li>2. Documento legal que acredite la cesión o venta del registro sanitario, donde se indique el cambio del titular, con los trámites consulares respectivos, cuando proceda.</li> <li>3. Cuando el medicamento veterinario o producto afín sea fabricado, por una empresa distinta al titular del registro sanitario, se debe presentar contrato de maquila actualizado, en original o copia del documento debidamente legalizado, de acuerdo con lo establecido en el Anexo D del presente reglamento.</li> <li>4. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<b>A.1.6.</b> Cambio en el sitio de fabricación dentro de un mismo país.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente</li> <li>2. Copia del documento de funcionamiento vigente otorgado por la autoridad competente del país de origen donde se indique el nuevo sitio de manufactura.</li> <li>3. Original o copia legalizada del documento oficial de cumplimiento de buenas prácticas de manufactura o certificado de buenas prácticas de manufactura emitido por un ente reconocido.</li> <li>4. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<b>A.1.7.</b> Cambio de fraccionador.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente.</li> <li>2. Copia del documento de funcionamiento vigente otorgada por la autoridad competente del país de origen.</li> <li>3. Original o copia legalizada del documento oficial de cumplimiento de buenas prácticas de manufactura o</li> </ol>

	<p>certificado de buenas prácticas de manufactura emitido por un ente reconocido.</p> <p>4. Cuando el medicamento veterinario o producto afín sea fabricado, por una empresa distinta al titular del registro sanitario, se debe presentar contrato de maquila actualizado, en original o copia del documento debidamente legalizado, de acuerdo con lo establecido en el Anexo D del presente reglamento.</p> <p>5. La autoridad competente del Estado Parte, con la debida justificación técnica, puede solicitar la realización del análisis de riesgo correspondiente.</p> <p>6. Comprobante de pago, cuando corresponda.</p>
<b>A.1.8.</b> Cambio o ampliación del regente veterinario.	<p>1. Solicitud de cambio o ampliación firmada y sellada por el registrante y regente, cumpliendo con lo requerido en la legislación vigente de cada Estado Parte.</p> <p>2. Comprobante de pago, cuando corresponda.</p>

## **A.2. Modificaciones relacionadas con el registro de los productos**

<b>A.2.1.</b> Cambio de grupo de riesgo.	<p>1. Solicitud firmada y sellada por el interesado.</p> <p>2. Documentación técnica o científica que justifique el cambio o modificación.</p> <p>3. Comprobante de pago, cuando corresponda.</p>
<b>A.2.2.</b> Cambio de fabricante.	<p>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente indicando el término de la relación contractual con el fabricante anterior y especificando el nuevo.</p> <p>2. Copia del documento de funcionamiento vigente del nuevo fabricante otorgado por la autoridad competente del país de origen.</p> <p>3. Original o copia legalizada del documento oficial de cumplimiento de buenas prácticas de manufactura o certificado de buenas prácticas de manufactura emitido por un ente reconocido.</p> <p>4. Cuando el medicamento veterinario o producto afín sea fabricado, por una empresa distinta al titular del registro sanitario, se debe presentar contrato de maquila actualizado, en original o copia del documento debidamente legalizado, de</p>

	<p>acuerdo con lo establecido en el Anexo D del presente reglamento.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5. Documento legal ante notario del titular del registro, la cual debe indicar que las condiciones con las que fue otorgado el registro sanitario del producto no ha sufrido ninguna modificación técnica ni científica.</li> <li>6. Proyecto del empaque, envase y etiquetado con el nuevo fabricante.</li> <li>7. Estudio de estabilidad acelerado, o en su defecto, el compromiso del aporte del estudio de estabilidad acelerado y la ejecución del estudio de estabilidad a largo plazo.</li> <li>8. La autoridad competente del Estado Parte, con la debida justificación técnica, puede solicitar la realización del análisis de riesgo correspondiente.</li> <li>9. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol> <p>NOTA 1. El cambio de fabricante no aplica para productos con autorización de uso de marca.</p>
<p><b>A.2.3.</b> Cambio o modificación en el nombre comercial del producto.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente con la justificación del cambio o modificación emitida por el titular del registro sanitario del producto.</li> <li>2. En caso de productos importados, se debe presentar documento emitido por la autoridad competente del país de origen donde se indique y apruebe el cambio solicitado.</li> </ol> <p>NOTA 1. Este requisito no aplica para Honduras y Costa Rica.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Proyecto del etiquetado con el nuevo nombre comercial.</li> <li>4. Comprobante de pago, cuando corresponda</li> </ol> <p>NOTA 1. Se permite el cambio de nombre comercial para productos destinados a determinados mercados siempre y cuando mantengan las especificaciones técnicas y se identifique en el Certificado de Libre Venta o en un documento oficial.</p>
<p><b>A.2.4.</b> Cambio o ampliación en la presentación comercial.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente con la justificación del cambio o</li> </ol>

(Variación en la cantidad de unidades de empaque, el peso o el volumen de llenado).	<p>ampliación emitida por el titular del registro sanitario del producto.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Proyecto del etiquetado de cada nueva presentación comercial.</li> <li>3. Estudio de estabilidad, cuando se requiera.</li> <li>4. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<p><b>A.2.5.</b> Cambios o ampliación en la información técnica del producto y en la información del etiquetado primario, secundario e inserto</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. indicaciones</li> <li>b. contraindicaciones</li> <li>c. precauciones</li> <li>d. especies de destino</li> <li>e. dosis</li> <li>f. vía de administración</li> <li>g. efectos colaterales</li> <li>h. efectos secundarios</li> <li>i. período de retiro</li> <li>j. banda toxicológica</li> <li>k. nombre del principio activo o del agente biológico</li> <li>l. otros.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente con la justificación del cambio o ampliación emitida por el titular del registro sanitario del producto.</li> <li>2. Aportar literatura científica reconocida o estudios científicos que respalden los cambios solicitados.</li> <li>3. Proyecto del etiquetado con los cambios solicitados.</li> <li>4. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<p><b>A.2.6.</b> Cambio en el periodo de vida útil.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente con la justificación del cambio emitida por el titular del registro sanitario del producto.</li> <li>2. Estudio de estabilidad a largo plazo.</li> <li>3. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<p><b>A.2.7.</b> Cambio en las condiciones de almacenamiento.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente con la justificación del cambio emitida por el titular del registro sanitario del producto.</li> <li>2. Nuevo estudio de estabilidad acelerado, con el compromiso de presentar posteriormente el estudio de estabilidad a largo plazo.</li> <li>3. Proyecto del etiquetado con los cambios solicitados.</li> <li>4. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<p><b>A.2.8.</b> Cambio o adición en el tipo de material de empaque primario o del sistema envase-cierre.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente con la justificación del cambio emitida por el titular del registro sanitario del producto.</li> </ol>

	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Estudio de estabilidad acelerado, con el compromiso de presentar posteriormente el estudio de estabilidad a largo plazo.</li> <li>3. Muestra del nuevo material de empaque primario o del sistema de envase-cierre.</li> <li>4. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<b>A.2.9. Cambio en excipientes</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente con la justificación técnica del cambio emitida por el titular del registro sanitario del producto.</li> <li>2. En caso de productos importados, se debe presentar documento emitido por la autoridad competente del país de origen donde se indique y apruebe el cambio solicitado.</li> </ol> <p>NOTA 1. Este requisito no aplica para Honduras y Costa Rica.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>3. Nueva fórmula de composición cuali-cuantitativa completa, en original, emitida por el técnico responsable del laboratorio o por el técnico responsable que designe el fabricante, que incluya el nombre del producto, principios activos y excipientes expresados según el Sistema Internacional de Unidades.</li> <li>4. Estudio de estabilidad acelerado, con el compromiso de presentar posteriormente el estudio de estabilidad a largo plazo, cuando aplique.</li> <li>5. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<b>A.2.10. Cambio del material o dimensiones del empaque secundario.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente con aprobación del titular del registro.</li> <li>2. Proyecto del material de empaque secundario con los cambios solicitados.</li> <li>3. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>
<b>A.2.11. Cambio del diseño (imagen) del etiquetado del empaque primario y secundario.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y regente con aprobación del titular del registro.</li> <li>2. Proyecto del etiquetado con el nuevo diseño.</li> <li>3. Comprobante de pago, cuando corresponda.</li> </ol>

<p><b>A.2.12</b> Cambios realizados en el registro del establecimiento que deben actualizarse en el registro del producto:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cambio de fabricante.</li> <li>2. Cambio de razón social de fabricante conservando su origen, maquilador, titular del registro sanitario fabricante, titular del registro sanitario no fabricante, registrante u oficina registrante.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Solicitud firmada y sellada por el registrante y el regente para cada uno de los productos asociados al establecimiento.</li> <li>2. Material de empaque para cambio de fabricante, cambio de razón social de fabricante conservando origen, maquilador, titular del registro sanitario fabricante y titular del registro sanitario no fabricante.</li> <li>3. Comprobante de pago, cuando corresponda, para la modificación efectuada al registro de cada producto.</li> </ol>
---	---

**B. Notificaciones. Modificaciones que no requieren aprobación previa por la autoridad competente**

TIPO DE MODIFICACIÓN	REQUISITOS
<p><b>B.1.</b> Descontinuación de presentaciones registradas.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Notificación a la autoridad competente del Estado Parte.</li> <li>2. Solicitud de actualización del certificado de registro cuando corresponda.</li> </ol>
<p><b>B.2.</b> Cambio o ampliación de distribuidor.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Notificación a la autoridad competente, cumpliendo con lo requerido en la legislación de cada Estado Parte.</li> </ol>
<p><b>B.3.</b> Actualización del método de análisis.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Notificar y aportar a la autoridad competente el nuevo método de análisis.</li> </ol>
<p><b>B.4.</b> Cancelación voluntaria del registro sanitario de un producto.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Notificación del registrante y regente a la autoridad competente del Estado Parte sobre la cancelación voluntaria del registro sanitario de un producto.</li> </ol>

**FIN DEL ANEXO E**

**ANEXO F  
(NORMATIVO)**

**REQUISITOS PARA SOLICITAR LA EXENCIÓN DE REGISTRO SANITARIO  
DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES CON FINES  
DE INVESTIGACIÓN EN LOS ESTADOS PARTE**

El interesado debe aportar los siguientes documentos a la autoridad competente:

1. Solicitud escrita del interesado con la debida justificación técnica que motiva la realización del ensayo en el Estado Parte respectivo.
2. Adjuntar el protocolo de ensayo según lo establecido en el Anexo L del presente reglamento y la documentación técnica de respaldo.
3. Cumplir con las disposiciones que establece cada Estado Parte en relación con el uso de animales de experimentación para fines de investigación.
4. En caso de que el producto deba importarse, se debe indicar en el protocolo de ensayo la cantidad de producto a importar y cumplir con los trámites de importación dispuestos en cada Estado Parte.

Una vez aprobada la solicitud y el protocolo de ensayo, el interesado puede iniciar con el respectivo ensayo según lo establecido en el mismo.

Al finalizar el ensayo, el interesado debe presentar un informe final a la autoridad competente con los resultados obtenidos y las respectivas conclusiones.

**FIN DEL ANEXO F**

DIAN

---

**ANEXO G  
(NORMATIVO)**

**LISTADO DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES DE  
CONFORMIDAD CON SU NIVEL DE RIESGO**

El listado de los productos incluidos en cada uno de los grupos indicados en el reglamento RTCA Medicamentos Veterinarios, Productos Afines y sus Establecimientos. Requisitos de Registro Sanitario y Control, en su versión vigente, será definido y publicado por la autoridad competente de los Estados Parte. La misma sirve para la implementación de la fiscalización y farmacovigilancia de acuerdo con la capacidad y los recursos de cada Estado Parte.

**FIN DEL ANEXO G**

DIARIO OFICIAL SOLO PARA CONSULTA  
NO TIENE VALIDEZ LEGAL

**ANEXO H  
(NORMATIVO)**

**CODIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS  
AFINES.**

La codificación de medicamentos veterinarios y productos afines se detalla de la siguiente manera:

1. Para medicamentos veterinarios anteponer al número correlativo las siglas MV-.
2. Para productos afines anteponer al número correlativo las siglas AV-.
3. Número correlativo.

**FIN DEL ANEXO H**

DIARIO OFICIAL SOLO PARA CONSULTA  
NO TIENE VALIDEZ LEGAL

**ANEXO I  
(NORMATIVO)**

**CÓDIGO DE BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA DE  
MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES, GUÍA DE  
VERIFICACIÓN Y PLAZO DE IMPLEMENTACIÓN**

Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá acuerdan utilizar como referencia para su cumplimiento, el Código de Buenas Prácticas de Manufactura de Medicamentos Veterinarios del Comité para las Américas de Medicamentos Veterinarios de OIE, así como su Guía de Verificación, ambos en su versión vigente.

Para los productos biológicos veterinarios de los Estados Parte, acuerdan utilizar como referencia para su cumplimiento, normas de Buenas Prácticas de Manufactura para productos biológicos expedidas por una entidad reconocida u organismo internacional reconocido, hasta que se desarrolle la normativa específica en la materia.

Para los productos afines, se aplicará la normativa de Buenas Prácticas de Manufactura que defina cada Estado Parte.

**FIN DEL ANEXO I**

DIARIO OFICIAL  
NO TIENE VALOR

**ANEXO J  
(NORMATIVO)**

**LISTADO DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES  
SUJETOS A REGISTRO SIMPLIFICADO**

Los Estados Parte acuerdan adoptar el siguiente listado y requisitos para el registro de medicamentos veterinarios y productos afines:

- a. Absorbentes y adsorbentes.
- b. Antisépticos
- c. Descornadores químicos.
- d. Desinfectantes
- e. Desodorantes y odorizantes.
- f. Kits de diagnóstico de enfermedades
- g. Lubricantes obstétricos.
- h. Marcadores quemantes.
- i. Productos de higiene y belleza.
- j. Repelentes no plaguicidas.
- k. Rubefacientes.
- l. Ungüentos y cremas tópicas que no contengan principios activos de medicamentos veterinarios de venta exclusiva en farmacias veterinarias.

El listado, puede ser actualizado por los Estados Parte cuando sea técnicamente necesario.

**FIN DEL ANEXO J**

DIARIO OFICIAL  
NO TIENE VALOR

**ANEXO K  
(NORMATIVO)**

**LISTADO DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIOS NO SUJETOS A  
REGISTRO**

Los productos de uso veterinario incluidos en la siguiente lista no son sujetos de registro sanitario en los Estados Parte:

- 1) Accesorios para mascotas
- 2) Arenas higiénicas para mascotas
- 3) Collar de adiestramiento para el control de la conducta animal
- 4) Crayón o marcador para ganado
- 5) Diluyente de semen sin ingrediente activo
- 6) Equipo médico y sus reactivos
- 7) Estabilizadores o indicadores de agua que se utilizan para aplicación de vacunas
- 8) Insumos médicos
- 9) Equipos para peluquería
- 10) Gel para palpación sin ingrediente activo
- 11) Instrumental quirúrgico o de uso en laboratorio
- 12) Jaulas transportadoras de mascotas
- 13) Kits rápidos de química sanguínea
- 14) Nitrógeno líquido para la conservación de biológicos, semen o embriones
- 15) Parches para detección de celo
- 16) Productos para conservar la calidad de agua en especies acuícolas ornamentales
- 17) Productos para manejo y transporte de material reproductivo
- 18) Reactivos químicos para uso en laboratorio (no incluye los utilizados para el diagnóstico de enfermedades)
- 19) Selladores de pezones sin ingrediente activo
- 20) Tinta para tatuaje
- 21) Toallitas húmedas de uso veterinario sin ingrediente activo.

El listado puede ser actualizado por los Estados Parte cuando sea técnicamente necesario.

La exención de registro sanitario no implica la eliminación de los controles sanitarios oficiales realizados por cada Estado Parte.

**FIN DEL ANEXO K**

**ANEXO L  
(NORMATIVO)**

**INFORMACIÓN BÁSICA PARA ELABORAR UN PROTOCOLO DE ENSAYO DE  
MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES**

La autoridad competente de los Estados Parte, debe evaluar los protocolos de ensayo clínico presentados por los fabricantes, para medicamentos veterinarios y productos afines, que contengan la siguiente información básica:

1. **Introducción:** descripción de la importancia del ensayo, relatando la incidencia en el país de la(s) enfermedad (es) que controla o previene el producto a evaluar y el impacto económico que esto representa (bases teóricas del ensayo).
2. **Características del producto:** Nombre comercial, principio activo, indicaciones, forma farmacéutica, vía de administración, dosis, especies destino, mecanismo de acción, propiedades del producto.
3. **Objetivos del ensayo:**
  - General:
  - Específico(s):
4. **Hipótesis** (si las hay): Descripción de las presunciones del producto respecto a su eficacia o inocuidad.
5. **Materiales y métodos:** Establecimientos donde se va a efectuar el ensayo, especies, categoría, número de animales, criterios de selección, métodos de muestreo, equipo e instrumentos a utilizar, evaluación y control inicial de los animales, fecha de inicio y finalización del ensayo, método de aplicación, control y seguimiento. Personal responsable a cargo de las actividades. Laboratorios de análisis y fichas técnicas de registro. Métodos estadísticos utilizados para la evaluación, análisis y presentación de resultados.
6. **Análisis económico.** Desglose de costos del ensayo.
7. **Cronograma de actividades:** Definidas en etapas a desarrollar, con fechas previstas para su ejecución.
8. **Bibliografía.**
9. **Nombre, firma y calidades del investigador.**

**FIN DEL ANEXO L**

**ANEXO M  
(NORMATIVO)**

**PROCEDIMIENTO DE RECONOCIMIENTO DE REGISTRO SANITARIO DE  
MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES EN LA REGIÓN  
CENTROAMERICANA**

**1. Ámbito de aplicación**

Este procedimiento aplica únicamente a los productos originarios de los Estados Parte.

**2. Requisitos para el reconocimiento del registro sanitario**

- 2.1. Solicitud de reconocimiento del registro ante la autoridad competente, firmada y sellada por el regente veterinario y el registrante.
- 2.2. Poder notariado del titular otorgado a favor del registrante autorizándolo a realizar estas actividades según lo establecido por la autoridad competente de cada Estado Parte.

**NOTA 1.** Si el poder de representación otorgado previamente se encuentra vigente y faculta al apoderado para registrar, renovar, modificar, cancelar el registro del producto y cualquier otra actividad relacionada con este, no será necesario presentar nuevamente el poder al momento de la solicitud de cualquiera de las anteriores, caso contrario deberá aportarlo.

- 2.3. Copia del formulario de solicitud de registro (Anexo A A1, A2, A3 o A4, según corresponda), presentada por el interesado a la autoridad competente del país donde se registró inicialmente, con la firma y sellos de las autoridades responsables.
- 2.4. Certificado de libre venta, en original, con el trámite consular correspondiente, según Anexo B.
- 2.5. Haber cumplido con los requisitos solicitados en el presente reglamento para el registro sanitario común incluyendo medicamentos veterinarios en combinaciones a dosis fijas o para el registro sanitario simplificado, según corresponda.
- 2.6. Etiqueta, estuche e inserto si es el caso, en original, aprobada según los requisitos de este reglamento, con la firma y sellos de la autoridad competente y su fecha de aprobación.
- 2.7. Copia de certificado y metodología de análisis para el producto terminado, presentada por el interesado a la autoridad competente del país donde se registró inicialmente, con la firma y sellos de las autoridades responsables.
- 2.8. Cuando en el proceso de fabricación se involucren dos o más laboratorios, debe especificarse el proceso en que interviene cada uno y aportar la correspondiente

certificación de cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura de cada laboratorio de acuerdo con lo establecido en el presente reglamento.

- 2.9. Pago del servicio, cuando corresponda.
- 2.10. Con fundamentación técnica, la autoridad competente de cada Estado Parte, puede solicitar al fabricante pruebas de eficacia y seguridad locales.

### 3. **Requisitos de renovación del reconocimiento al registro sanitario**

- 3.1. Poder notariado del titular otorgado a favor del registrante autorizándolo a realizar estas actividades según lo establecido por la autoridad competente de cada Estado Parte.

**NOTA 1.** Si el poder de representación otorgado previamente se encuentra vigente y faculta al apoderado para registrar, renovar, modificar, cancelar el registro del producto y cualquier otra actividad relacionada con este, no será necesario presentar nuevamente el poder al momento de la solicitud de cualquiera de las anteriores, caso contrario deberá aportarlo.

- 3.2. Solicitud para la renovación del reconocimiento de registro firmada y sellada por el regente veterinario y el titular o su representante legal, ante la autoridad competente del Estado Parte.
- 3.3. Certificado de libre venta, en original, con el trámite consular correspondiente según Anexo B.
- 3.4. Documento legal ante notario emitido por el titular del registro, el cual debe indicar que el registro sanitario del producto no ha sufrido ningún cambio legal, técnico ni científico desde la última solicitud de modificación aprobada por la autoridad competente.
- 3.5. Comprobante de pago, si corresponde.

### 4. **Requisitos de las modificaciones al reconocimiento al registro sanitario**

- 4.1. Poder notariado del titular otorgado a favor del registrante autorizándolo a realizar estas actividades según lo establecido por la autoridad competente de cada Estado Parte.

**NOTA 1.** Si el poder de representación otorgado previamente se encuentra vigente y faculta al apoderado para registrar, renovar, modificar, cancelar el registro del producto y cualquier otra actividad relacionada con este, no será necesario presentar nuevamente el poder al momento de la solicitud de cualquiera de las anteriores, caso contrario deberá aportarlo.

- 4.2. Pueden realizarse únicamente en el país de origen, pudiendo ser reconocidas en los Estados Parte a través de certificación emitida por la autoridad competente.

4.3. Se consideran anotaciones marginales las descritas en el Anexo E del RTCA Medicamentos Veterinarios, Productos Afines y sus Establecimientos. Requisitos de Registro Sanitario y Control, en su versión vigente.

4.4. Requisitos:

4.4.1. Solicitud para el reconocimiento de la modificación del registro, firmada y sellada por el regente veterinario y el titular del registro o su representante legal, ante la autoridad competente del Estado Parte.

4.4.2. Copia legalizada del documento original que respaldó el cambio, firmada y sellada por la autoridad competente, así como el de su debida aprobación y adjuntar el material de empaque aprobado, si procede.

4.4.3. Comprobante de pago, si corresponde.

**5. Procedimiento para el reconocimiento de registro sanitario, su renovación y sus modificaciones o anotaciones marginales**

5.1. Presentar los requisitos establecidos ante la autoridad competente.

5.2. La autoridad competente verifica los requisitos presentados.

5.3. La autoridad competente resuelve la solicitud mediante resolución, debiendo notificarla al interesado en el medio señalado. En caso de denegarse, indicar las razones correspondientes, pudiendo el interesado impugnar de acuerdo con lo establecido en la legislación interna de cada Estado Parte.

5.4. En caso de aprobación del reconocimiento de registro sanitario, la autoridad competente le asigna un número de registro.

5.5. El proceso concluye cuando el interesado aporta la etiqueta final con el número de registro sanitario asignado.

5.6. Una vez inscrito el producto por reconocimiento, la autoridad competente extiende el certificado de registro sanitario.

5.7. En caso de que se apruebe el reconocimiento, se debe mantener la vigencia del registro sanitario otorgada por el primer Estado Parte donde se registró el producto.

**6. Causas de denegación del reconocimiento, su renovación y modificaciones o anotaciones marginales**

6.1. El reconocimiento de registro de un medicamento veterinario o producto afín no debe otorgarse en los siguientes casos:

- 6.2. Fármacos, químicos o biológicos y sus mezclas prohibidos en el país de destino.
- 6.3. Su uso y manipulación represente riesgo comprobado para la salud pública, salud animal y el ambiente.
- 6.4. Se detecte alguna irregularidad, fraude o falsedad en la información aportada para el reconocimiento del registro.
- 6.5 Sustancias con indicaciones de uso no aceptadas en el país de destino del reconocimiento.
- 6.6 No cumplir con los requisitos establecidos en el presente reglamento.

**7. Vigencia del reconocimiento de registro**

El registro reconocido mantiene la vigencia que tenga el registro en el país de origen.

**8. Otras consideraciones**

- 8.1. Si la autoridad competente de un Estado Parte cancela el registro de un producto, debe comunicarlo de manera oficial e inmediata a los demás Estados Parte.
- 8.2. El solicitante del reconocimiento de registro debe estar inscrito ante la autoridad competente de acuerdo con lo establecido en el reglamento RTCA Medicamentos Veterinarios, Productos Afines y sus Establecimientos. Requisitos de Registro Sanitario y Control, en su versión vigente.
- 8.3. No se permite comercializar un producto sin haber notificado o aprobado, según corresponda, las modificaciones realizadas al registro original.
- 8.4. Las solicitudes y aprobaciones para el reconocimiento se realizan por producto.
- 8.5. La autoridad competente puede solicitar aclaraciones sobre el expediente presentado cuando lo considere necesario.

**FIN DEL ANEXO M**

**FIN DEL REGLAMENTO TÉCNICO**

**ANEXO N° 2**

**GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE  
MEDICAMENTOS VETERINARIOS DEL COMITÉ DE LAS AMÉRICAS DE MEDICAMENTOS  
VETERINARIOS (CAMEVET).<sup>9</sup>**



**CAMEVET**  
**Cod: Reg - Est 001**  
**REVISION / APROBACION**  
**Septiembre 2019**

## GUIA PARA LA ELABORACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

## GUIA PARA LA ELABORACION DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS

### 1. INTRODUCCIÓN

El propósito de los estudios de estabilidad es proveer evidencia sobre la variación en la calidad de una sustancia o producto farmacéutico en el tiempo, bajo la influencia de factores ambientales como la temperatura, humedad e iluminación y establecer el período de validez de un producto, en el material de envase elegido y sus condiciones de almacenamiento, así como periodos de re-evaluación (re-test) de las sustancias y productos

Este documento sobre requerimientos en “estudios de estabilidad para registro de medicamentos veterinarios para los países del CAMEVET” es un acuerdo de requisitos mínimos con la flexibilidad de utilizar diferentes enfoques para diversos productos cuando se cuente con el soporte científico reconocido.

Para su realización en cuanto a nivel de exigencia se tuvieron en cuenta:

- 1.1. Los informes de los distintos países.
- 1.2. Stability testing of new veterinary drug substances and medical products recommended for implementation at step 7 of the VICH Steering Committee
- 1.3. El informe vigente para la Salud Pública del Mercosur
- 1.4. EMEA/CVMP/846/99 (Emitido por el Comité de productos veterinarios de la UE)
- 1.5. Se tuvieron en cuenta, además las problemáticas particulares de la Industria Farmacéutica Veterinaria en América Latina y el Caribe.

### 2. OBJETIVO Y ALCANCE:

Establecer una guía para la realización de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios con el fin de determinar su período de vida útil.

No se incluyen los productos biológicos

Estos estudios pueden ser requeridos para el registro y en los siguientes casos:

- 2.1. Modificación del periodo de validez, caducidad o vigencia.
- 2.2. En la renovación, cuando el estudio original no se adecue a la presente normativa.
- 2.3. Cambio o inclusión de nuevos materiales del envase primario, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.4. Modificación cualitativa y/o cuantitativa de excipientes, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.5. Modificación del proceso de elaboración, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.6. Modificaciones del sitio de fabricación, cuando la autoridad competente lo considere necesario.
- 2.7. Modificaciones en las especificaciones de un principio activo, cuanto corresponda.

### 3. TERMINOS Y DEFINICIONES

3.1 Estudios de estabilidad acelerada: Son estudios diseñados para aumentar la tasa de degradación química o la modificación física de medicamentos veterinarios, usando condiciones extremas de almacenamiento, con el propósito de predecir el periodo de validez tentativo en las condiciones de almacenamiento comercial. Los resultados de los estudios de estabilidad acelerado no siempre son predictivos de cambios físicos. El período de validez definido por

predicción a partir de estos estudios, deberá ser confirmado con los estudios de estabilidad de largo plazo.

3.2 Estudios de estabilidad de largo plazo: Son estudios realizados bajo ciertas condiciones de almacenamiento a los medicamentos veterinarios de acuerdo a la zona climática del mercado al que van dirigidos en un período igual o superior al de validez. En este tipo de estudio también son evaluadas las características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas de un producto farmacéutico veterinario, con el fin de establecer el periodo de validez definitivo.

3.3. Zonas climáticas: Son las cuatro zonas en las cuales se divide el mundo basado en las condiciones climáticas anuales prevalentes.

El programa del estudio de estabilidad debe considerar las zonas climáticas en las cuales será utilizado el medicamento veterinario.

Zona climática	Definición
I	Templada
II	Subtropical con posible humedad elevada
III	Caliente y seca
IV	Caliente y húmeda

*Organización Mundial de la salud, publicado en las guías “estudios de estabilidad de productos farmacéuticos que contienen fármacos conocidos en formas de dosificación convencionales” Informe técnico N 863. Anexo 5 de 1996*

Para unificar los estudios de estabilidad de productos destinados a diferentes zonas climáticas, se permite utilizar la condición de zona IV, considerada la más exigente.

#### 4. **SÍMBOLOS Y UNIDADES DE MEDIDAS**

4.1. % HR: porcentaje de Humedad Relativa

4.2. °C: Grados Celsius

#### 5. **PROCEDIMIENTO:**

##### 5.1 Estudios de Estabilidad

En términos generales se considera que los objetivos principales de los estudios de estabilidad son:

Objetivo	Tipo de estudio	Uso
Seleccionar adecuadamente (desde el punto de vista de la estabilidad) las formulaciones, los envases primarios, cierre del medicamento veterinario y establecer las condiciones de almacenamiento del mismo. Conocer el efecto de excursiones/apartamientos de temperatura fuera de la recomendada.	Acelerado	Desarrollo del producto

Objetivo	Tipo de estudio	Uso
Determinar el tiempo de vida útil y las condiciones de almacenamiento.	Acelerado y Largo Plazo o Largo plazo solamente	Para el expediente de registro. Una vez finalizados los estudios a largo plazo, deberán presentarse a la autoridad sanitaria para su evaluación.
Sustentar el tiempo de vida útil declarado o autorizado.	Largo Plazo y/o seguimiento (on-going)*	Renovación de registro (cuando aplique)
Verificar que los cambios que se hayan introducido en la formulación, en el fabricante o en el proceso de manufactura afectan o no la estabilidad del producto, cuando la autoridad competente lo considere pertinente.	Acelerado y Largo plazo o Largo Plazo solamente	Modificación de las condiciones de aprobación que puedan afectar la estabilidad

\*Nota: esta guía no tiene alcance para el estudio de estabilidad de seguimiento (on-going), estudio de estabilidad en uso o estudio de estabilidad del producto reconstituido. Las particularidades de estos estudios se tratarán en guías específicas.

## 5.2 Estudio de estabilidad acelerado

5.2.1. Las condiciones del ensayo serán determinadas por la forma farmacéutica del producto.

5.2.2. Los estudios de estabilidad acelerado de los medicamentos veterinarios contenidos en materiales de envase y sistemas de cierre semipermeables, deben considerar a la temperatura y la humedad como factores catalíticos de degradación. En consecuencia, los productos contenidos en envases impermeables a los gases podrán ser conducidos bajo cualquier condición de humedad relativa.

5.2.3. Las condiciones del estudio de estabilidad acelerado serán:

1.- Para productos terminados destinados a almacenarse a temperatura ambiente durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Templada	40° ± 2 °C / 75 % ± 5% HR 6 meses
II	Subtropical con posible humedad alta	
III	Cálida y seca	
IV	Cálida y húmeda	

2.- Para productos terminados destinados a almacenarse en refrigeración durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
----------------	------------	-----------------------------

I	Templada	25° ± 2 °C / 60 % ± 5% HR 6 meses
II	Subtropical con posible humedad alta	
III	Cálida y seca	
IV	Cálida y húmeda	

5.2.4 Cuando hay cambios significativos en el estudio de estabilidad acelerado se pueden realizar ensayos adicionales en condiciones intermedias, dichos cambios deben ser sustentados. A modo de ejemplo de cambios significativos se enumeran los siguientes: Una disminución de principio activo mayor al 5%, comparado a tiempo cero o no se cumple con los criterios de aceptación para potencia en metodologías biológicas o inmunológicas, un aumento en el % de los productos de degradación que excede las especificaciones, no se cumple con el criterio de aceptación en el test de disolución, una disminución o un aumento en el pH o en otros parámetros excediendo los límites de las especificaciones establecidas, una desviación en los aspectos físicos: por ejemplo apariencia, color.

### 5.3. Estudio de estabilidad de largo plazo

5.3.1. Las condiciones de almacenamiento deben ser con temperatura y Humedad relativa controladas, según la zona climática del mercado al que va dirigido el producto.

1.- Para productos terminados destinados a almacenarse a temperatura ambiente durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Templada	21° C±2°C - 45%± 5% HR
II	Subtropical con posible humedad elevada	25° C±2°C - 60% ± 5%HR
III	Caliente y seca	30° C±2°C - 35% ± 5%HR
IV	Caliente y húmeda	30°C±2°C - 65% ± 5%HR

2.- Para productos terminados destinados a almacenarse en refrigeración durante su comercialización:

Zona climática	Definición	Condición de almacenamiento
I	Templada	5° ± 3 °C
II	Subtropical con posible humedad elevada	
III	Caliente y seca	
IV	Caliente y húmeda	

3.- Para productos terminados destinados a almacenarse en congelación durante su comercialización:

<u>Zona climática</u>	Definición	<u>Condición de almacenamiento</u>
I	Templada	-20° ± 5 °C

II	Subtropical con posible humedad elevada	
III	Caliente y seca	
IV	Caliente y húmeda	

*Organización Mundial de la salud, publicado en las guías “estudios de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y producto terminado” Informe técnico N 953. Anexo 2 de 2009*

Se podrán usar condiciones diferentes a las establecidas, siempre y cuando se justifiquen técnicamente. Estos cambios en las condiciones del estudio deben reflejarse en el rotulado del producto.

El laboratorio deberá presentar los estudios de estabilidad a largo plazo a la Autoridad Sanitaria que avalen el período de validez aprobado una vez que estos estén concluidos.

#### 5.4. Rotulado (Indicaciones de las Condiciones de almacenamiento)

Después de evaluada la estabilidad del producto, debe ser indicada en el envase primario y/o secundario, según corresponda, una de las siguientes recomendaciones.

<b>Condiciones bajo las cuales se llevó a cabo el estudio de estabilidad</b>	<b>Recomendaciones de rotulado</b>	<b>Frases adicionales si fueran relevantes</b>
25°C/60% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	No almacenar/ No conservar por encima de 25 °C	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar.
25°C/60% HR (largo plazo) 30°C/65% HR (acelerado en condiciones intermedias)		
30°C/65% HR (largo plazo) 40°C/75% HR (acelerado)	No almacenar/No conservar por encima de 30°C	No exponer a temperaturas de refrigeración. No congelar.
5°C ± 3 °C	Almacenar/Conservar refrigerado (entre 2 a 8°C)	No congelar
-20°C ± 5°C <sup>(*)</sup>	Almacenar/Conservar congelado (entre -25 a -15°C)	-

*Referencia:* WHO Technical Report Series, N° 953, 2009 – Annex 2 – Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products – Appendix 3 Recommended labelling statements

<sup>(\*)</sup> quedan fuera del alcance de esta guía los productos ultracongelados que se conservan a temperaturas inferiores a los -25°C

A solicitud del titular del registro del producto, se podrá aceptar otro rango de temperatura en el rotulado, a criterio de la autoridad competente, siempre y cuando esté incluido dentro del indicado en la tabla precedente.

La propuesta de rotulado con rango de temperatura diferente a lo antes indicado, deberá estar debidamente justificada con un estudio de estabilidad específico, quedando su aprobación a criterio de la autoridad competente.

Se deben incluir cuando corresponda las informaciones adicionales tales como:

Proteger de la luz, mantener en lugar seco, evite la congelación, descartar el producto sobrante una vez abierto el envase (en presentaciones multidosis cuando no exista respaldo de estabilidad en uso), descartar el producto sobrante una vez diluido/reconstituido el producto (cuando no exista respaldo de estabilidad del producto una vez preparado)..

### 5.5. Diseño del estudio

5.5.1. Tabla de condiciones de almacenamiento, duración de los estudios, tiempos de muestreo y condiciones de los lotes.

Parámetro		Estudio de estabilidad Acelerada*	Estudio de estabilidad a largo plazo
Duración del estudio		Mínimo 6 meses	Mínimo el tiempo que se quiera solicitar o sustentar para el producto.
Frecuencias de muestreo		Mínimo 0, 3 y 6 meses	Mínimo cada 6 meses los 2 primeros años de estudio (0, 6, 12, 18, 24 meses), y para cada año adicional posterior a los dos iniciales, mínimo cada 12 meses (36, 48, 60 meses).
Tamaño y número de Lotes	Si el estudio se presenta para registro o modificación de formulación, fabricante o procedimiento.	Mínimo 3 lotes. Tamaño: industrial o representativo	Mínimo 3 lotes (pueden ser los mismos que los utilizados en la estabilidad acelerada) Tamaño: industrial o representativo
	Para comprobación o prolongación del periodo de vida útil.	Los estudios de estabilidad acelerada no son válidos para este fin	Mínimo 3 lotes Tamaño: industrial

\* Los requisitos mínimos para la aprobación de la estabilidad del producto en ocasión del registro inicial, consisten en la presentación del estudio de estabilidad acelerada completo hasta el mínimo de 6 meses. De este modo se otorgará un período de validez provisorio de 2 años para el producto hasta la conclusión final de los estudios de estabilidad a largo plazo, que son los que definirán el período de validez definitivo.

5.5.2. Los parámetros mínimos a evaluar deben corresponder a aquellos declarados en las especificaciones de calidad de producto terminado de la solicitud de registro. Se deben considerar parámetros químicos (Ej. cuantificación), microbiológicos (Ej.: esterilidad), físicos (Ej.: tamaño de partícula), entre otros que sean indicadores de estabilidad. Los productos de degradación deberán ser evaluados previamente y serán cuantificados cuando tengan relevancia terapéutica o toxicológica.

- 5.5.3. Cuando el producto contenga más de un principio activo, se podrá utilizar el más lábil de ellos como marcador de estabilidad, cuantificándose éste en todos los tiempos de muestreo; mientras que los demás principios activos podrán ser cuantificados sólo al tiempo inicial y final del estudio.
- 5.5.4. El ensayo de esterilidad o control microbiológico, cuando corresponda, como mínimo debe realizarse al comienzo y final del estudio.
- 5.5.5. Los métodos analíticos usados deben permitir distinguir cuantitativamente el principio activo de sus productos de degradación. Serán de preferencia cromatográficos, pero se podrán aceptar excepciones si están justificadas técnicamente. Los métodos no farmacopeicos deben ser validados. Los métodos farmacopeicos deben ser verificados.
- 5.5.6. El proceso de manufactura aplicado para los lotes en estudio será representativo de la preparación a nivel industrial, y debe suministrar al producto la misma calidad y cumplir las mismas especificaciones propuestas para el producto que se va a comercializar.
- 5.5.7. Cuando se trate de productos para reconstituir, se debe presentar adicionalmente estudio de estabilidad del producto reconstituido, que avale el período de validez después de su preparación. Si la utilización es inmediata y total no se requiere este estudio, indicándose esta condición en los rótulos del producto. Adicionalmente, deberá demostrarse la estabilidad química y/o microbiológica del solvente cuando aplique, a lo menos durante el mismo periodo de vida útil del producto.

#### 5.6. Envases en que se realiza el estudio

Los estudios se deben desarrollar en los mismos envases en los cuales se comercializará el producto. Para productos cuya presentación comercial sean de gran tamaño, podrá realizarse en un envase del mismo material pero de menor capacidad, siempre y cuando tenga características geométricas similares y mismo sistema de cierre al que se comercializara.

En el caso de productos que se comercializan en varias presentaciones con envases de un mismo material, el estudio de estabilidad se realizará como mínimo, en el envase de menor tamaño ya que éste es el que presenta las condiciones más desfavorables en cuanto a la relación superficie del envase en contacto con el producto.

Si existen dos o más envases de diferente material se deben realizar estudios en cada material de envase, salvo que se entreguen pruebas técnicas del material de envase que represente mayor riesgo de deterioro del producto, en cuyo caso el estudio debe ser realizado sobre este último.

#### 5.7 Informe del estudio de estabilidad.

Debe contener:

- 5.7.1 Título.
- 5.7.2 Nombre del producto (o código identificador, en etapa de Desarrollo).
- 5.7.3 Nombre de la instalación o laboratorio que realizó el estudio
- 5.7.4 Nombre del laboratorio que elaboró los lotes
- 5.7.5 Nombre y firma del profesional responsable
- 5.7.6 Condiciones generales del estudio. (Fecha de fabricación, tipo / tamaño, envase primario, tipo de estudio y tiempo de estudio, número de lote, condiciones de almacenamiento, duración del estudio).

Ejemplo:

N° Serie/ Lote	Fecha de Fabricación	Tipo / Tamaño	Envase Primario	Tipo de Estudio		Tiempo de Estudio
AA5010 7	01/10/2007	Lote representativo/ 30 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	36 meses
AB0020 7	15/10/2007	Industrial/ 300 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	36 meses
AB0030 7	20/11/2007	Industrial/ 300 L	PET	Acelerado	40° ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses
				Largo plazo	25° ± 2°C / 60% ± 5% HR	36 meses

- 5.7.7 Composición cualitativa y cuantitativa completa del producto.
- 5.7.8 Justificación del analito elegido como trazador de análisis, si aplica.
- 5.7.9 Tipo de material y especificaciones del envase primario utilizado, incluyendo el sistema de cierre.
- 5.7.10 Tabla de datos de concentración versus tiempo.
- 5.7.11 Especificaciones, métodos analíticos y estándares analíticos utilizados en todos los ensayos. Podrán ser solicitados los documentos que acrediten el origen de los estándares utilizados.
- 5.7.12 De acuerdo a las referencias bibliográficas que respalden la metodología propuesta, podrá ser requerida la validación de la misma.
- 5.7.13 Cálculos matemáticos, análisis estadístico y gráficos realizados para determinar el periodo de validez.
- 5.7.14 Conclusiones del estudio, indicando claramente el periodo de validez y las condiciones de almacenamiento propuestas, rubricado por el profesional actuante.
- 5.7.15 Los registros instrumentales de los diferentes análisis no son parte del informe pero pueden ser exigidos por la autoridad competente. Éstos deben ser realizados en equipos que registren la fecha de realización de los mismos. Los registros instrumentales, de control de condiciones ambientales de almacenamiento y registros de fabricación de los lotes de productos objeto del estudio, deben existir como respaldo del estudio.

## 6. **ANEXOS**

- 6.1. Anexo 1. ORIENTACIÓN EN PARÁMETROS A EVALUAR EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

## 7. **REFERENCIAS**

- 7.1. MERCOSUR/GMC/Res. Nº 53/96 (emitido por el grupo Mercosur de Salud Pública. Es el documento vigente en el Mercosur para la Salud Humana)
- 7.2. EMEA/CVMP/846/99 (emitido por el Comité de productos medicinales veterinarios de la UE)
- 7.3. Stability Testing of New Veterinary Drug Substances and Medical Products
- 7.4. Recommends for Implementation at step 7 of the VICH Steering Committee
- 7.5. Informes de estabilidad presentados por los distintos países en el CAMEVET
- 7.6. Documento de estabilidad de Brasil

7.7. Organización Mundial de la salud, publicado en las guías “estudios de estabilidad de ingredientes farmacéuticos activos y producto terminado” Informe técnico N 953.

## **8. AUTORES:**

Empresas Veterinarias Asociadas a FENALCO y APROVET – Colombia.

Dirección de Laboratorios Veterinarios DILAVE

Empresas de Argentina, Brasil, México y Uruguay

SENASICA – SAGARPA.

Instituto Colombiano Agropecuario – ICA

### Grupo de revisión 2019:

Argentina (Sector oficial: SENASA – Sector privado: CAPROVE – CLAMEVET)

Brasil (Sector privado: ALANAC – SINDAN)

Chile (Sector oficial: SAG – Sector privado: ANVET)

Colombia (Sector privado: APROVET – FENALCO)

Costa Rica (Sector privado: CIA)

Guatemala (Sector oficial: MAGA – Sector privado: ASOVET – CIG)

México (Sector oficial: SENASICA/SAGARPA – Sector privado: ANALAV – INFARVET)

Nicaragua (Sector privado: CADIN)

Panamá (Sector oficial: MIDA)

Paraguay (Sector privado: CAPALVE)

Uruguay (Sector oficial: MGAP/DILAVE – Sector privado: CEV)

## ORIENTACIÓN EN PARÁMETROS A EVALUAR EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

A continuación se enumera un listado de parámetros posibles a evaluar en los estudios de estabilidad en función de la forma farmacéutica del medicamento veterinario. Este listado tiene carácter de sugerencia u orientación para el protocolo de estabilidad pero no es excluyente ni mandatorio. Las empresas deberán elegir en función de su conocimiento del producto y experiencia profesional los parámetros más adecuados de seguimiento para demostrar la estabilidad de la formulación que se presenta a registro.

Los parámetros microbiológicos, para todas las formas farmacéuticas, cuando corresponda determinarlos, podrán ser evaluados en el tiempo inicial y final del estudio.

En caso de que sea necesario determinar si un producto es fotoestable habrá que diseñar un estudio específico. Este estudio podrá evitarse cuando se demuestre que el envase protege al producto de los efectos deletéreos de la luz.

- **Tabletas, tabletas recubiertas y grageas:**
  - concentración de principio activo por unidad,
  - características organolépticas,
  - friabilidad,
  - desintegración,
  - disolución
  - humedad (cuando proceda).
  
- **Cápsulas:**
  - concentración de principio activo por unidad,
  - características organolépticas del contenido y de la cápsula,
  - disolución
  - humedad (cuando proceda).
  
- **Emulsiones:**
  - concentración de principio activo,
  - características organolépticas.
  - Cuando proceda:
    - viscosidad,
    - límites microbianos,
    - prueba de eficacia de conservadores (para presentaciones multidosis) y/o valoración de los mismos, esterilidad.
  
- **Soluciones y suspensiones:**
  - concentración de principio activo,
  - características organolépticas,
  - pH (si son de base acuosa).
  - Cuando proceda:
    - resuspendibilidad (en suspensiones),
    - límites microbianos (si son de base acuosa u oleosa),
    - prueba de eficacia de los conservadores (en caso de presentaciones multidosis) y/o valoración de los mismos,
    - esterilidad.
  
- **Polvos para solución/suspensión para uso oral:**

EST001 – Estabilidad de medicamentos veterinarios  
ANEXO 1

- concentración de principio activo,
- características organolépticas,
- humedad.
- Cuando proceda:
  - límites microbianos.
- Al reconstituirlo según indicaciones en rótulos, los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son:
  - concentración del principio activo,
  - características organolépticas
  - pH (para soluciones o suspensiones acuosas);
  - cuando proceda:
    - prueba de eficacia de los conservadores (para presentaciones multidosis) y/o valoración de los mismos.
- **Soluciones inyectables, polvos para solución/suspensión inyectable y polvos liofilizados:**
  - concentración de principio activo,
  - características organolépticas,
  - pH (para soluciones/suspensiones acuosas),
  - esterilidad.
  - Cuando proceda:
    - humedad (para polvos),
    - prueba de eficacia de conservadores (para presentaciones multidosis) y/o valoración de los mismos.
  - Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en rótulos y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son:
    - concentración del fármaco,
    - características organolépticas
    - pH (para soluciones o suspensiones acuosas).
- **Aerosoles y nebulizadores:**
  - concentración de principio activo
  - características organolépticas.
  - Relación propelente/concentrado. Contenido
  - Cuando proceda:
    - homogeneidad de dosis,
    - tamaño de partículas (para suspensiones).
    - límites microbianos.
- **Cremas, geles, pastas y ungüentos (pomadas):**
  - concentración de principio activo,
  - características organolépticas,
  - homogeneidad,
  - viscosidad.
  - Cuando proceda:
    - pH (para base acuosa),
    - límites microbianos,
    - prueba de eficacia de conservadores (presentación multidosis) y/o valoración de los mismos,
    - esterilidad.

EST001 – Estabilidad de medicamentos veterinarios  
ANEXO 1

▪ **Supositorios y óvulos:**

- Concentración de principio activo por unidad,
- temperatura de fusión,
- características organolépticas.
- Cuando proceda:
  - test de disolución,
  - tiempo de licuefacción/fusión.

**ANEXO N° 3**

**REGLAMENTO TECNICO CENTROAMERICANO. RTCA 11.01.04:10. PRODUCTOS FARMACÉUTICOS. ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO HUMANO.<sup>1</sup>**

**REGLAMENTO TÉCNICO  
CENTROAMERICANO**

**RTCA 11.01.04:10**

**Primera Actualización**

---

**PRODUCTOS FARMACEUTICOS. ESTUDIOS DE  
ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS PARA USO  
HUMANO**

---

**CORRESPONDENCIA:** Este reglamento no tiene correspondencia con ninguna norma internacional.

ICS 11.120.1

RTCA 11.01.04:10

---

**Reglamento Técnico Centroamericano, editado por:**

- Ministerio de Economía, MINECO
  - Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, CONACYT
  - Ministerio de Fomento, Industria y Comercio, MIFIC
  - Secretaría de Industria y Comercio, SIC
  - Ministerio de Economía Industria y Comercio, MEIC
-

## INFORME

Los respectivos Comités Técnicos de Normalización y de Reglamentación Técnica a través de los Entes de Reglamentación Técnica de los Países de la Región Centroamericana, son los organismos encargados de realizar el estudio o la adopción de los Reglamentos Técnicos. Están conformados por representantes de los sectores Académico, Consumidor, Empresa Privada y Gobierno.

Este Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamento para Uso Humano, Primera Actualización; fue adoptado por los Subgrupos de Medicamentos y Productos Afines y de Medidas de Normalización de la Región Centroamericana. La oficialización de este Reglamento Técnico, conlleva la aprobación por el Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO).

## MIEMBROS PARTICIPANTES

### **Por Guatemala**

Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

### **Por El Salvador**

Consejo Superior de Salud Pública  
Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social

### **Por Nicaragua**

Ministerio de Salud

### **Por Honduras**

Secretaria de Salud

### **Por Costa Rica**

Ministerio de Salud

## 1. OBJETO

Establecer las directrices para efectuar los estudios de estabilidad con la finalidad de determinar el período de validez de los medicamentos.

## 2. CAMPO DE APLICACIÓN

Las disposiciones de este Reglamento son de aplicación para todos aquellos medicamentos, sean estos importados o fabricados en el territorio de los Estados Parte.

Este Reglamento no aplica a los siguientes productos: suplementos dietéticos o nutricionales, magistrales, homeopáticos, radiofármacos y naturales medicinales.

## 3. DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA

**3.1. Bracketing (Diseño de análisis de extremos):** diseño de un programa de estabilidad en el cual sólo las muestras de los extremos de ciertos factores del diseño (por ejemplo concentración y tamaño de empaque), son analizados en todos los tiempos como en un diseño completo. El diseño asume que la estabilidad de cualquiera de los niveles intermedios está representada por los resultados de los extremos analizados. En otras palabras, cuando un medicamento tiene la misma forma cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de fármaco, se puede presentar los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con la menor y mayor concentración del fármaco.

**3.2. Condiciones definidas de almacenamiento:** condiciones específicas, diferentes a las condiciones normales de almacenamiento, que rotulan en el envase de los productos inestables a determinadas temperaturas y humedades o al contacto con la luz.

**3.3. Condiciones de almacenamiento controlado:** temperatura y humedad relativa establecidas para realizar los estudios de estabilidad.

**3.4. Condiciones de almacenamiento extremas:** condiciones que no cumplen con las condiciones normales o naturales de almacenamiento.

**3.5. Dictamen:** resolución que emite una autoridad reguladora con base a evidencias técnicas objetivas.

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

**3.7. Estudios de estabilidad:** pruebas que se efectúan para obtener información sobre las condiciones en las que se deben procesar y almacenar las materias primas o los productos semielaborados o los productos terminados, según sea el caso. Las pruebas de estabilidad

también se emplean para determinar periodo de validez del medicamento en su envase primario original y en condiciones de almacenamiento especificadas.

**3.8. Estudios acelerados de estabilidad:** estudios diseñados con el fin de aumentar la tasa de degradación química o física de un medicamento, empleando condiciones extremas de almacenamiento. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir periodo de validez del medicamento, en condiciones normales de almacenamiento. El diseño de estos estudios puede incluir temperaturas elevadas, altas humedades y exposición a la luz intensa. Los resultados de los estudios acelerados de estabilidad deben ser complementados por los estudios efectuados en condiciones de almacenamiento normales o en condiciones definidas de almacenamiento.

**3.9. Estudios de estabilidad a largo plazo (tiempo real):** aquellos en que se evalúan las características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del medicamento durante el período de vencimiento, bajo condiciones controladas de almacenamiento.

**3.10. Envase /empaque primario:** todo material que tiene contacto directo con el producto, con la misión específica de protegerlo de su deterioro, contaminación o adulteración y facilitar su manipulación.

**3.11. Envase/empaque secundario:** todo material que tiene contacto con uno o más envases primarios, con el objeto de protegerlos y facilitar su comercialización hasta llegar al consumidor final.

**3.12. Fecha de expiración:** aquella que señala el final del período de eficacia del o los principios activos del medicamento y a partir de la cual no deben administrarse; basándose en estudios de estabilidad.

**3.13. Lote:** cantidad específica de cualquier material que haya sido manufacturado bajo las mismas condiciones de operación y durante un periodo determinado, que asegura características y calidad uniforme dentro de ciertos límites especificados y es producido en un ciclo de manufactura.

**3.14. Lote piloto:** aquel producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción. Un lote piloto puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad o estudios clínicos. El lote piloto no será menor del 10% del tamaño del lote de producción.

**3.15. Matrixing (Diseño de análisis de matriz):** técnica estadística que se emplea para llevar a cabo estudios de estabilidad en los que en cada tiempo de toma de muestras, solamente se analiza una fracción del total de muestras sometidas a las condiciones definidas para el estudio, de manera tal que en el siguiente tiempo de análisis se selecciona otro grupo de muestras diferentes y así sucesivamente hasta el final del estudio.

**3.16. Medicamento o producto farmacéutico:** toda sustancia simple o compuesta, natural o sintética, o mezcla de ellas, con forma farmacéutica definida, destinada al diagnóstico,

prevención, tratamiento, alivio o cura de enfermedades o síntomas asociados a ellas en los seres humanos.

**3.17. Número de lote:** cualquier combinación de letras, números o símbolos que sirven para la identificación de un lote.

**3.18. Período de validez:** intervalo de tiempo en que se espera que un medicamento, después de su producción, permanezca dentro de las especificaciones aprobadas. Este período es utilizado para establecer la fecha de expiración individual de cada lote.

**3.19. Período de validez comprobado:** lapso de tiempo determinado mediante estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento, realizados con el producto envasado en su sistema envase-cierre para comercialización.

**3.20. Período de validez tentativo:** período establecido con carácter provisional no mayor a dos (2) años, estimado por proyección de datos provenientes de estudios acelerados de estabilidad, efectuados con el producto envasado en el sistema de envase-cierre utilizado para su comercialización. Este período de validez está sujeto a comprobación mediante estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento. El período de validez tentativo es aplicable para productos farmacéuticos de nuevo desarrollo, para aquellos todavía no comercializados y los ya comercializados en el país para los cuales no existía el respaldo de estudios de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento.

**3.21. Principio o ingrediente activo:** toda sustancia natural, sintética o semi-sintética, que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifica por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

**3.22. Protocolo de estudio de estabilidad:** plan detallado que describe la forma como se generan y analizan los datos de estabilidad para la sustentación de un período de validez.

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

**3.24. Zona Climática IV :** para fines de este reglamento se utilizará la clasificación de la Organización Mundial de la Salud

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

**3.24.2 Zona climática IVb:** Cálida / Húmeda: Condiciones de Almacenamiento a temperatura y humedad relativa de  $30^{\circ} \text{C} \pm 2^{\circ} \text{C}$  y  $75\% \pm 5\%$  respectivamente.

**4. CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

La estabilidad de un medicamento debe realizarse en condiciones controladas o aceleradas.

**4.1 Condiciones para realizar estudios acelerados de estabilidad.**

Se aplica para el registro de un medicamento o modificaciones a las condiciones de registro; se deben llevar a cabo en tres lotes piloto o tres lotes de producción o su combinación con la formulación y el material de empaque / envase primario sometido a registro.

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS QUE NO REQUIEREN REFRIGERACION NI CONGELACION	
TIEMPO 6 MESES (180 DIAS)	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
40° C ± 2° C con 75 % ± 5 % de humedad relativa para formas farmacéuticas sólidas	Inicial 90 días 180 días
40° C ± 2° C para formas farmacéuticas líquidas y semisólidas	Inicial 90 días 180 días

**Notas:**

- 1) También puede recomendarse el almacenamiento a temperaturas más altas, por ejemplo: 3 meses 45°C – 50°C y 75 % de Humedad Relativa para la zona IV.
- 2) Se acepta para objeto de este Reglamento Técnico, como mínimo (3 intervalos analíticos: Inicial, final y uno intermedio de los cuales éste último, puede presentarse a un tiempo menor o mayor de 90 días. Se aceptan también 4 ó más intervalos para apoyar el estudio.

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN		
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO MÍNIMO	FRECUENCIA DE ANALISIS
25° C ± 2° C con 60% ± 5% de humedad relativa	No menor de 6 meses	Inicial, 3 y 6 meses

El empaque primario de un medicamento con un principio activo fotosensible debe proporcionar protección a la luz y demostrar que el producto es estable. Para esto debe evaluar un lote conservado bajo condiciones de luz natural o luz artificial que simulen condiciones normales, durante 3 meses, con un análisis inicial y otro final. En el caso que el producto lleve un empaque que lo proteja de la luz, se requerirá únicamente la presentación de documentación técnica que avale dicha protección.

Si el medicamento en estudio no cumple con los requisitos de tiempo, humedad o temperatura descritas en los numerales anteriores, deben realizar estudios de estabilidad a largo plazo bajo condiciones controladas y el tiempo en que se propone conservar o usar el producto, presentando resultados a tiempo inicial, a los 12 meses y el compromiso de presentar los resultados al finalizar los 2 años del estudio.

Cuando en el curso de estudios acelerados se producen cambios significativos se deben efectuar otras pruebas en condiciones intermedias, por ejemplo  $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $60\% \pm 5\%$  de humedad relativa. En este caso, la solicitud inicial de registro farmacéutico incluirá datos de al menos 6 meses, provenientes de un estudio de un año.

Se permitirá presentar estudios de estabilidad, utilizando las técnicas de bracketing y matrixing con muestras de 3 lotes.

**4.2 Condiciones para realizar estudios de estabilidad a largo plazo**

Se efectúan en 3 lotes pilotos o 3 lotes de producción o su combinación en condiciones controladas de almacenamiento según zona climática IV, por un período mínimo, igual al período de caducidad tentativo. Para confirmar el período de caducidad de un medicamento deberá analizarse de acuerdo al siguiente cuadro.

PERIODO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
Primer año	Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses.
Segundo año	24 meses
Tercer año	Cada 12 meses hasta un máximo de 5 años.

**Notas:**

- 1) Los productos que contienen principios activos menos estables y las formulaciones que no se prestan a estudios experimentales en relación con el almacenamiento a temperatura elevada (por ejemplo supositorios), necesitaran estudios de estabilidad en tiempo real más extensos. El tiempo de conservación propuesto no excederá el doble del período que abarquen los estudios en tiempo real.
- 2) En productos líquidos y semisólidos puede obviarse el requerimiento de la humedad relativa controlada, para la realización de este tipo de estudios.

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN REFRIGERACIÓN		
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	PERIODO MÍNIMO	FRECUENCIA DE ANÁLISIS
$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	Tiempo no menor de 12 meses	Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses

CONDICIONES PARA REALIZAR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD EN MEDICAMENTOS QUE REQUIEREN CONGELACIÓN		
CONDICIONES DE	PERIODO MÍNIMO	FRECUENCIA DE

ALMACENAMIENTO		ANÁLISIS
-20 °C ± 5°C	Tiempo no menor de 12 meses	Tiempo Inicial, tiempo intermedio y 12 meses

**4.3 Modificaciones posteriores al registro**

Toda solicitud de modificación posterior al registro requiere la presentación de estudios de estabilidad, cuando se haya modificado uno o más de los siguientes puntos:

**4.3.1** El material de empaque o envase primario.

**4.3.2** La fórmula en términos cualitativos y cuantitativos. No será necesario presentar estudios de estabilidad del producto con una nueva fórmula cuali-cuantitativa en el caso de modificaciones en las cantidades de excipiente(s) de un máximo de 10% con respecto al peso total de la fórmula (en el caso de líquidos puede ser tanto con respecto al peso como al volumen), siempre y cuando no se le agreguen nuevos excipientes al producto ni se suprima alguno que sea fundamentalmente necesario para su estabilidad, como preservantes, antioxidantes u otros.

**Nota 1.** De acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura, será responsabilidad del titular del medicamento el llevar a cabo estudios que demuestren que la estabilidad del producto no se ha alterado al cambiar un proveedor de materia prima o alguna característica física de presentación de la materia prima.

**4.3.3** El método de fabricación del producto.

**4.3.4** El sitio de manufactura:

En el caso de un cambio en el sitio de manufactura, hacia una localización diferente de la original, como cambio de país o ciudad, deben realizarse nuevos estudios de estabilidad acelerados mínimo de dos lotes, por un período mínimo de tres meses con muestras del nuevo sitio de fabricación y con el compromiso de realizar el estudio de estabilidad en condiciones controladas de almacenamiento, por parte del titular o el fabricante y presentarlo ante la autoridad de salud competente. Se otorgará el mismo período de validez aprobado anteriormente al producto siempre y cuando los resultados sean satisfactorios.

Si el cambio de sitio de manufactura, se da en la misma planta o en la misma área climática dentro del mismo país, no será necesario presentar resultados de nuevos estudios de estabilidad, siempre y cuando se mantengan condiciones similares en cuanto a la fórmula, el método de manufactura, los equipos empleados y el sistema envase-cierre.

**4.3.5** Empacador Primario: Cuando se realice cambio del empacador primario, no se solicitarán estudios de estabilidad y se mantendrá el periodo de validez autorizado, debiendo presentar una declaración jurada en la que manifieste que se mantienen las mismas condiciones referentes a la fórmula cualicuantitativa, tipo y material de empaque primario, proceso y lugar de manufactura del producto registrado.

**4.3.6** Todos aquellos otros factores que puedan afectar la estabilidad del producto a criterio del titular.

## **5. EVALUACIONES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE UN MEDICAMENTO**

**5.1** El estudio de estabilidad de un medicamento, debe incluir las pruebas requeridas para cada forma farmacéutica. Cuando el medicamento no requiere alguna de las pruebas indicadas, deberá sustentarse técnicamente.

**5.2** La determinación de las sustancias relacionadas o productos de degradación o ambas, se realizará cuando la monografía lo establezca.

**5.3** Parámetros a evaluar

**5.3.1** Tabletas, tabletas recubiertas y grageas: concentración de principio activo, características organolépticas, desintegración, disolución y humedad cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto.

**5.3.2** Cápsulas: concentración de principio activo, características organolépticas del contenido y de la cápsula, disolución y humedad cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto.

**5.3.3** Emulsiones: concentración de principio activo, características organolépticas, viscosidad y límites microbianos. Cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos y esterilidad. Todos los estudios deben llevarse a cabo en muestras en contacto con el envase primario para determinar si existe alguna interacción entre ellos, que afecte la estabilidad del producto.

**5.3.4** Soluciones y suspensiones: concentración de principio activo, características organolépticas, pH, límites microbianos y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto suspendibilidad (en suspensiones), pérdida de peso (envase de plástico), prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, materia particulada. Todos los estudios deben de llevarse a cabo en muestras en contacto con el empaque primario para determinar si existe alguna interacción, que afecte la estabilidad del producto.

**5.3.5** Polvos o gránulos para solución o suspensión de uso oral: concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, límite microbiano, éste se debe llevar a cabo en análisis inicial y final. Al reconstituirlo, se deben seguir las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del principio activo, características organolépticas y pH.

**5.3.6** Soluciones inyectables, polvos para suspensión inyectable y polvos liofilizados: concentración de principio activo, características organolépticas, humedad y cuando proceda de acuerdo a las características propias del producto prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, esterilidad, pirógenos, endotoxinas bacterianas cuando aplique, éstas se deben llevar a cabo en análisis inicial y final. Si el producto es para reconstituir, se debe preparar de acuerdo a las instrucciones indicadas en la etiqueta y los parámetros a

examinar durante el período de conservación recomendado son: concentración del fármaco, características organolépticas y pH.

**5.3.7** Aerosoles y nebulizadores: concentración de principio activo, dosis de aspersión concentración/acción de la válvula cuando aplique, características organolépticas, tamaño de la partícula en las suspensiones. Se deben considerar las pruebas para recuento microbiano.

**5.3.8** Cremas, geles, pastas y ungüentos (pomadas): concentración de principio activo, características organolépticas, homogeneidad, viscosidad, pH, límites microbianos. Cuando proceda: prueba de eficacia de conservadores y valoración de los mismos, tamaño de partícula, pérdida de peso (envase plástico) y esterilidad.

**5.3.9** Supositorios y óvulos: concentración de principio activo, temperatura de fusión, características organolépticas, disolución cuando aplique y tiempo de licuefacción.

**5.4** Si existen otros parámetros físicos, químicos o biológicos del medicamento que no se mencionen en este reglamento que puedan afectar durante el estudio de estabilidad, se deben determinar de acuerdo a lo establecido en bibliografía internacionalmente reconocida.

**5.5** Para las formas farmacéuticas no incluidas en este reglamento, las pruebas físicas, químicas, microbiológicas y biológicas que se deben efectuar durante un estudio de estabilidad, deben ser las reportadas en la bibliografía internacional o del fabricante, debidamente validadas.

**5.6** Para obtener un período de vencimiento tentativo, se requiere que los datos analíticos de los estudios acelerados de estabilidad demuestren que los resultados no se salgan de las especificaciones de estabilidad. Se considera que un medicamento sometido a este tipo de estudio ha sufrido cambios significativos cuando:

**5.6.1** El Porcentaje de pérdida de potencia inicial está fuera de las especificaciones del producto.

**5.6.2** Los productos de degradación o sustancias relacionadas exceden el criterio oficial de aceptación u otro establecido por el fabricante; si no existiera un criterio oficial.

**5.6.3** El pH del producto está fuera de las especificaciones aceptadas por el fabricante, en los casos en que sea aplicable.

**5.6.4** La disolución está fuera del criterio de aceptación oficial hasta un máximo de 12 unidades ensayadas, en los casos en que sea aplicable.

**5.6.5** Si el producto no cumple los parámetros de aceptación establecidos en el RTCA 11.03.47:07 Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la Calidad, se aceptarán desviaciones en los parámetros evaluados, siempre que estén sustentados y documentados por el titular del registro.

**5.6.6** Se excede el límite microbiano según el caso.

**5.7** Estos datos anteriormente expresados deben ser confirmados con Estudios de estabilidad y en condiciones de almacenamiento especificadas por este Reglamento.

**5.8** El período de validez será asignado por el fabricante o titular y autorizado por la Autoridad Reguladora.

**5.9** El período de validez asignado por el fabricante o titular, puede ser modificado cuando se justifique con la presentación del estudio de estabilidad a largo plazo, según las condiciones establecidas en el numeral 4.2. Sin embargo no puede ser mayor de 5 años.

**5.10** Para los productos biológicos, además de los parámetros descritos, según su forma farmacéutica, se requiere evaluar su potencia como actividad biológica, de acuerdo a lo que establecen las Farmacopeas y la bibliografía reconocida o la propia investigación del fabricante.

**5.11** Para un medicamento con la misma fórmula cualitativa en el mismo material de envase, en presentaciones con diferentes concentraciones de principio activo, pueden presentarse los resultados del estudio de estabilidad de las presentaciones con menor y mayor concentración del principio activo.

## **6. INFORMACIÓN A INCLUIR EN EL FORMATO PARA PRESENTAR RESULTADOS DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD**

**6.1** Las conclusiones de los estudios de estabilidad deben presentarse firmados por el profesional responsable del estudio o por el profesional técnico designado por el titular. Se pueden admitir también estudios de estabilidad de un laboratorio de referencia firmados por el director técnico de dicho laboratorio.

**6.2** Un estudio de estabilidad debe contar con la siguiente información:

**6.2.1** Información general:

- a. Nombre comercial y genérico del producto
- b. Forma farmacéutica y concentración del principio activo
- c. Nombre del fabricante y país
- d. Tamaño del lote de producción
- e. Fecha de inicio del estudio y cuando aplique fecha de finalización.
- f. Condiciones del estudio

- g. Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las justificaciones, en caso que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25 °C y 30 °C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.
- h. El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

#### **6.2.2** Información relativa de lotes evaluados

- a) Fórmula cuali-cuantitativa del producto
- b) Número de lote
- c) Fecha de fabricación
- d) Tamaño del lote

#### **6.2.3** Descripción del material de envase y empaque

- a) Empaque primario
- b) Sistema de envase-cierre

#### **6.2.4** Especificaciones del producto

#### **6.2.5** Otros datos que deben presentarse en el reporte de Estabilidad.

- a) Los valores de temperatura y humedad relativa correspondiente a cada grupo de datos cuando aplique.
- b) Los datos de potencia obtenidos correspondientes a cada lote, expresados en términos de valor absoluto o en porcentajes.
- c) Ensayo de disolución (cuando aplique), los resultados deben ser expresados en porcentaje sobre lo etiquetado como promedio del número de unidades según etapa del ensayo y como un rango que incluya el valor mínimo y máximo.
- d) Si las concentraciones no son cuantificables, los resultados deben ser referidos a los límites de sensibilidad del método, expresados en función de la concentración estándar. Cuantificación de los productos de degradación, cuando existan especificaciones de límites.
- e) Los resultados de los estudios de desafío a los preservantes con el fin de demostrar que su actividad se mantiene al final de la vida útil de aquellos medicamentos en los cuales la

concentración de preservante(s) es un parámetro crítico (p. Ej: colirios, inyectables de dosis múltiple).

f) Los demás parámetros indicativos de la estabilidad física, química o microbiológica del producto (según la forma farmacéutica), relevantes a la estabilidad.

g) Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las discusiones, en caso que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25°C y 30°C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.

h) El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

#### **6.2.5** Información relativa de lotes evaluados

a) Fórmula cuali-cuantitativa del producto

b) Número de lote

c) Fecha de fabricación

d) Tamaño del lote

#### **6.2.6** Descripción del material de envase y empaque

a) Empaque primario

b) Sistema de envase-cierre

#### **6.2.7** Especificaciones del producto

#### **6.2.8** Otros datos que deben presentarse en el reporte de Estabilidad.:

a) Los valores de temperatura y humedad relativa correspondiente a cada grupo de datos cuando aplique.

b) Los datos de potencia obtenidos correspondientes a cada lote, expresados en términos de valor absoluto o en porcentajes.

c) Ensayo de disolución (cuando aplique), sus resultados deben ser expresados en porcentaje sobre lo etiquetado como promedio del número de unidades según etapa del ensayo y como un rango que incluya el valor mínimo y máximo.

- d) Si las concentraciones no son cuantificables, los resultados deben ser referidos a los límites de sensibilidad del método, expresados en función de la concentración estándar, cuantificación de los productos de degradación, cuando existan especificaciones de límites.
- e) Los resultados de los estudios de desafío a los preservantes con el fin de demostrar que su actividad se mantiene al final de la vida útil de aquellos medicamentos en los cuales la concentración de preservante(s) es un parámetro crítico (p. Ej: colirios, inyectables de dosis múltiple).
- f) Los demás parámetros indicativos de la estabilidad física, química o microbiológica del producto (según la forma farmacéutica), relevantes a la estabilidad.
- g) Se debe incluir las conclusiones del estudio indicando el período de validez solicitado y las condiciones de almacenamiento definidas para el producto, se presentarán las discusiones, en caso que se requieran. Podrán aceptarse condiciones de almacenamiento, en el etiquetado, indicando una temperatura entre 25°C y 30°C (Zona IV) o de la temperatura aprobada para el estudio.
- h) El nombre y la firma del profesional responsable del estudio de estabilidad o por el profesional técnico designado por el titular, así como el nombre del laboratorio y país donde se llevó a cabo dicho estudio. Debe indicarse los criterios de aceptación, de conformidad con los mismos y disposición final.

#### **6.2.6 Metodología analítica validada para cada parámetro evaluado**

Método analítico validado cuando se requiera de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.

Cuando se cambie el método analítico durante el estudio de estabilidad, debe demostrarse que los dos métodos son equivalentes mediante un proceso de validación de acuerdo con el Reglamento Técnico Centroamericano de validación de métodos analíticos vigente.

**6.2.7** Tablas de resultados con sus fechas de análisis, incluyendo sus especificaciones.

**6.2.8** La Autoridad Competente podrá solicitar la presentación de los tratamientos matemáticos y estadísticos a los cuales fueron sometidos los datos para el establecimiento del período de validez propuesto por el fabricante, en aquellos casos en los que existan dudas.

#### **6.2.9 Ensayo de estabilidad**

- a) Para medicamentos que deben ser reconstituidos y que son de dosis múltiples presentar datos de estabilidad de la formulación tanto antes como después de la reconstitución. No será necesario presentar estudios de estabilidad después de reconstituido, para los medicamentos de dosis única.
- b) Evaluación y análisis de los datos

- c) Conclusiones
- d) Propuesta de fecha de vencimiento y condiciones de almacenamiento

## **7. VIGILANCIA Y VERIFICACIÓN**

Corresponde la vigilancia y verificación de este Reglamento Técnico a las Autoridades Reguladoras de Medicamentos y otras autoridades competentes de cada Estado Miembro.

## **8. TRANSITORIO**

Los medicamentos que deben renovar su registro sanitario posteriormente a la entrada en vigencia de este reglamento, podrán presentar por una única vez estudios de estabilidad acelerados para respaldar un período de validez por un máximo de 24 meses. Este transitorio estará vigente por un plazo de 12 meses a partir de la entrada en vigencia de este reglamento.

**-FIN DEL REGLAMENTO TÉCNICO-**