

## Revisión de requisitos para el registro sanitario de medicamentos según el RTCA 11.03.59.18

**Génesis Ramírez Ramírez<sup>1</sup>, Monserrat Madrigal de la Selva<sup>2</sup>, Jorge Andrés Pacheco Molina<sup>3</sup>, Juan José Mora Román<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Licenciada en Farmacia, Departamento de Asuntos Regulatorios,

<sup>2</sup>Licenciada en Farmacia, Departamento de Asuntos Regulatorios

<sup>3</sup>Doctor en Farmacia, Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, San José, Costa Rica.

<sup>4</sup>Máster en Bioquímica, Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, San José, Costa Rica.

Laboratorios Stein S.A., Cartago, San José

✉ [revistadnm@medicamentos.gob.sv](mailto:revistadnm@medicamentos.gob.sv)

### Artículo original

**Recibido:**  
12 de enero de 2024

**Aceptado:**  
27 de mayo de 2024

**Publicado:**  
01 de julio de 2024

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

### Resumen

Los medicamentos son sustancias o productos para diagnosticar, curar, mitigar, tratar o prevenir enfermedades y para su comercialización y distribución en un país se requiere un registro sanitario que asegure el cumplimiento de la legislación territorial. En el caso de las naciones centroamericanas, se cuenta con el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.59.18. Por ello, el objetivo fue identificar el cumplimiento de los requisitos dispuestos en tal normativa por parte de Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá. Para eso, se hizo una revisión exhaustiva del documento; luego, se estableció una lista de los requerimientos principales para los trámites de inscripción y renovación de los medicamentos para uso humano que aplican para los Estados parte del Tratado General de Integración Económica Centroamericana. Seguidamente, se buscaron otras disposiciones específicas señaladas por la legislación y las autoridades reguladoras de los países antes mencionados. Esta búsqueda se complementó con la comunicación con los oficiales de asuntos regulatorios en cada nación. Se demostró que, a pesar

del cumplimiento en cuanto a los aspectos establecidos en el RTCA, es usual que existan diferencias en la tramitación ligada a la legislación de cada territorio, añadiendo elementos complementarios que deben ser incorporados. Así, su comparación y delimitación son una base para analizar qué aspectos podrían ser sujetos a armonización y convergencia por parte de las autoridades reguladoras centroamericanas.

**Palabras** regulatorios, medicamentos, registro sanitario, Reglamento Técnico Centroamericano, armonización.

**Clave:** Asuntos

### Introducción

Los medicamentos, según la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), son sustancias o productos usados para diagnosticar, curar, mitigar, tratar o prevenir enfermedades. Ellas pueden afectar la estructura o alguna función del cuerpo (United States Food and Drug Administration, 2017).

Otra de las definiciones se da dentro del marco jurídico de Costa Rica, basado en lo que establece la Ley General de Salud N° 5395 y se entiende como "toda sustancia o productos naturales, sintéticos o semisintéticos y toda mezcla de esas sustancias o productos que se empleen para el

---

diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las patologías o estados físicos anormales, o de sus síntomas y para el restablecimiento o modificación de funciones orgánicas en las personas” (Asamblea Legislativa de Costa Rica, 2022).

Para que puedan ser comercializados y distribuidos en los diversos países requieren de un registro sanitario que garantice el cumplimiento de lo establecido en su legislación. Corresponde a un proceso en el cual se evalúa y se valida la información presentada, asegurando su calidad, seguridad y eficacia. El procedimiento lo realizan las Agencias Reguladoras Nacionales (ARNs), para otorgar el permiso para su distribución y compra en el territorio (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2013).

Los departamentos de asuntos regulatorios de las industrias farmacéuticas son los encargados de recopilar y someter toda su documentación ante las ARNs para que los permisos sean otorgados. Así, aseguran que la población cuente con productos seguros y eficaces (Narang et al, 2021).

En el caso del Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.59.18, tiene como objetivo establecer las condiciones y los requisitos bajo los cuales se otorga el registro sanitario de los medicamentos para uso humano. Aplica para aquellos que los fabrican o importan, ya sean personas naturales o jurídicas para su comercialización en Centroamérica. Dentro de su ámbito de aplicación no se incluyen las preparaciones magistrales, y los biológicos o biotecnológicos, cuando se cuenta con legislación para registrarlos (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2021). Además, es importante mantenerlos vigentes mediante las renovaciones, de acuerdo con los reglamentos de cada territorio. Es una disposición por medio de la cual se actualiza la información y la vigencia de su registro sanitario (Presidencia de la República & Ministerio de Salud, 2022).

Los medicamentos son productos de interés sanitario, porque por su composición, utilización o función pueden llegar a afectar la salud de las personas. Por eso, son regulados de manera estricta (Narang et al, 2021). A pesar de la armonización que se ha implementado en América Central mediante el RTCA para todos sus Estados parte, cada uno cuenta con regulaciones propias. Lo anterior ocasiona que los requerimientos pueden variar de cierta forma según cada nación.

Por ende, el objetivo de esta investigación fue identificar el cumplimiento de los requisitos planteados en el RTCA 11.03.59.18 por parte de Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá para la provisión de información sobre estos procesos desde la perspectiva del regulado o titular del registro sanitario.

## **Materiales y métodos**

Se llevó a cabo una revisión exhaustiva del RTCA 11.03.59.18 (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2021), en su versión vigente desde el 3 de enero de 2022. La revisión sirvió como base para establecer una lista preliminar de los requerimientos principales para los trámites de inscripción y renovación de los medicamentos para uso humano que aplican para los Estados parte del Tratado General de Integración Económica Centroamericana. Luego, se determinaron las diferencias en cuanto a estipulaciones implementadas por cada uno de ellos.

Seguidamente, para la verificación del grado de similitud de los requisitos solicitados por los Estados parte con respecto a este documento, se buscaron otras disposiciones específicas señaladas por la legislación y las autoridades reguladoras de Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá.

Los documentos revisados se indican en la Tabla 1 y la búsqueda se complementó con la comunicación con los oficiales de asuntos regulatorios en cada nación.

---

**Tabla 1. Legislaciones, reglamentos y material complementario examinado para la revisión de los trámites de inscripción, renovación y cambios postregistro de los medicamentos de uso humano.**

| <b>País</b>        | <b>Legislación, reglamento o material complementario emitido por la autoridad reguladora</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Costa Rica</b>  | Guía para realizar el trámite de notificación del primer lote de comercialización de medicamentos (Unidad de Normalización y Control, 2019)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>El Salvador</b> | Decreto N° 34: Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros (Ministerio de Salud, 2013)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Guatemala</b>   | Acuerdo Gubernativo N° 712-99: Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines (Presidente de la República, 1999)<br>Norma Técnica 36-2010: Vigilancia de Mercado de Productos Farmacéuticos y Afines (Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos, 2010)<br>Solicitud de Renovación del Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos (F-AS-f-05, versión 14-2021) (Unidad de Autorizaciones Sanitarias, 2021a)<br>Solicitud de Modificaciones al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (F-AS-f-09, versión 18-2021) (Unidad de Autorizaciones Sanitarias, 2021b)<br>Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos (F-AS-f-04, versión 21-2022) (Unidad de Autorizaciones Sanitarias, 2022) |
| <b>Panamá</b>      | Ley 1 de 10 de enero de 2001: Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana (Asamblea Legislativa, 2001)<br>Decreto Ejecutivo N° 95 (Ministerio de Salud, 2019).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## Resultados

Cumplimiento de los requisitos dispuestos en el RTCA 11.03.59.18 por parte de Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua y Panamá.

Las siguientes tablas se fundamentan en las exigencias en el RTCA para determinar el cumplimiento que mantienen los respectivos Estados parte. Asimismo, con ayuda de la información brindada por oficiales de asuntos regulatorios de los países en cuestión, se complementaron aquellos requisitos con disposiciones adicionales basadas en las autoridades sanitarias y su legislación. La misma se encuentra en las Tablas 2, 3 y 4. El propósito de los pies de página al final de cada tabla es brindar una herramienta útil para quienes se dedican al registro sanitario de sustancias de síntesis química en el territorio centroamericano.

**Tabla 2. Comparación del cumplimiento de requisitos para el registro de medicamentos co-empacados en los países centroamericanos.**

| Requisito                                                                       | Costa Rica | El Salvador     | Guatemala       | Honduras | Nicaragua | Panamá    |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------|-----------------|----------|-----------|-----------|
| Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable                      | Sí         | Sí <sup>1</sup> | Sí              | Sí       | Sí        | Sí        |
| Proyecto de etiquetas del co- empaque y su inserto                              | Sí         | Sí              | Sí              | Sí       | Sí        | Sí        |
| Información científica que respalde el esquema de tratamiento                   | Sí         | Sí              | Sí              | Sí       | Sí        | Sí        |
| Comprobante de pago                                                             | Sí         | Sí              | Sí              | Sí       | Sí        | Sí        |
| Requisitos adicionales según la autoridad reguladora                            |            |                 |                 |          |           |           |
| Documento emitido por el titular o su representante legal que declare el cambio | No aplica  | No aplica       | Sí <sup>2</sup> | Sí       | No aplica | No aplica |

<sup>1</sup>Incluye firma del apoderado responsable del país importador.

<sup>2</sup>Se incluye este requisito y el trámite se efectúa como un cambio postregistro que requiere aprobación previa por la ARN.

**Tabla 3. Comparación del cumplimiento de requisitos para inscripciones de medicamentos o registros nuevos en los países centroamericanos.**

| Requisito                                                                                                                                                                                               | Costa Rica       | El Salvador      | Guatemala        | Honduras         | Nicaragua        | Panamá           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Solicitud firmada y sellada por el profesional responsable                                                                                                                                              | Sí               | Sí <sup>1</sup>  | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               |
| Poderes que acrediten representación legal y/o técnica otorgada por el titular a las personas naturales o jurídicas según legislación del país <sup>2</sup>                                             | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               |
| Certificado de Producto Farmacéutico o CPP tipo Organización Mundial de la Salud (OMS), original o fotocopia autenticada <sup>3</sup>                                                                   | Sí               | Sí               | Sí <sup>4</sup>  | Sí               | Sí               | Sí               |
| Certificado de Libre Venta o CLV (se presenta cuando no se emite el CPP) <sup>5</sup>                                                                                                                   | Sí               | Sí               | Sí <sup>6</sup>  | Sí               | Sí               | Sí               |
| Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o BPM (en caso de no emitirse el CPP), extendido por la autoridad reguladora del país o países en donde se lleva a cabo la fabricación <sup>7,8</sup>    | Sí               | Sí               | Sí <sup>4</sup>  | Sí               | Sí               | Sí               |
| Contrato de fabricación o el extracto relativo al contrato de fabricación <sup>9</sup>                                                                                                                  | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               |
| Fórmula cuali-cuantitativa completa por unidad de dosis <sup>10</sup>                                                                                                                                   | Sí               | Sí <sup>11</sup> | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               |
| Monografía del producto, fundamentada en literatura oficial <sup>12</sup>                                                                                                                               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí <sup>13</sup> |
| Métodos de análisis conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008a)                                                                                     | Sí <sup>14</sup> | Sí <sup>14</sup> | Sí               | Sí <sup>14</sup> | Sí <sup>14</sup> | Sí               |
| Validación analítica conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008b)                                                                                    | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               |
| Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008a) | Sí               | Sí               | Sí <sup>15</sup> | Sí               | Sí               | Sí               |
| Etiquetas de empaque primario, secundario e inserto, ya sea original o proyecto de etiquetas, conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2014)            | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               |

|                                                                                                                                                                                                            |           |                  |                  |                  |                  |                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Informe del estudio de estabilidad conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2011)                                                                          | Sí        | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí <sup>16</sup> |
| Estudios de seguridad y eficacia, según apartados del 7.11.1 al 7.11.5 del RTCA                                                                                                                            | Sí        | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               |
| Muestras de producto terminado (según cantidad armonizada) para realizar los análisis conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008a) <sup>17</sup>        | Sí        | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               |
| Estándares analíticos:<br>a) Primarios o materias primas estandarizadas<br>b) Sustancias relacionadas y/o productos de degradación (la autoridad evalúa su necesidad según riesgo sanitario) <sup>18</sup> | Sí        | Sí <sup>19</sup> | Sí <sup>20</sup> | Sí <sup>21</sup> | Sí               | Sí               |
| Comprobante de pago                                                                                                                                                                                        | Sí        | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               | Sí               |
| Ejemplar de producto terminado                                                                                                                                                                             | No aplica | No aplica        | No aplica        | No aplica        | Sí <sup>22</sup> | Sí               |

<sup>1</sup>Incluye firma del apoderado responsable del país importador.

<sup>2</sup>Original o fotocopia autenticada.

<sup>3</sup>Para Costa Rica, El Salvador, Honduras y Guatemala se acepta uno emitido por una autoridad reguladora estricta, a pesar de no ser el país de origen, procedencia o titular, en casos de primer registro de productos cuya seguridad y eficacia no ha sido documentada en la literatura oficial.

<sup>4</sup>Debe ser el original.

<sup>5</sup>En caso de que el CLV avale dos productos o más, se acepta fotocopia autenticada y/o certificada del documento legalizado.

<sup>6</sup>Se permite solo en los casos en los que el país de origen no emita CPP, al no formar parte del sistema OMS de Certificación de la Calidad de los productos farmacéuticos.

<sup>7</sup>Original legalizado o copia autenticada.

<sup>8</sup>Se presenta si el CPP no cuenta con la información relativa a BPM, en caso de no ser un CPP con formato OMS o cuando haya establecimientos que intervienen en la fabricación que no son del país de donde se emite el CPP.

<sup>9</sup>Cuando aplique, presentar original o fotocopia autenticada, con información del apartado 7.4 del RTCA.

<sup>10</sup>Original firmada y sellada por profesional responsable del laboratorio fabricante o titular del

producto (apartados 7.5.1 a 7.5.7 del RTCA). No se presenta si está completa en el CPP o CLV.

<sup>11</sup>Se incluye, a pesar de que se encuentre completa en el CPP o CLV.

<sup>12</sup>Debe corresponder a la forma farmacéutica del medicamento a registrar y puede incluir otras presentaciones o concentraciones. Para productos registrados ante una autoridad reguladora estricta, listada en la OMS, el titular puede utilizar la monografía publicada por esa autoridad (apartado 7.6 del RTCA).

<sup>13</sup>Exige incluir las precauciones referentes a excipientes publicadas por la guía vigente de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés). También solicita incluir las notas de seguridad del principio activo emitidas por el Ministerio de Salud (cuando aplique).

<sup>14</sup>Es necesario presentar una carta aclaratoria cuando no se realice una prueba de las establecidas en el RTCA.

<sup>15</sup>Firmado y sellado por el profesional responsable.

<sup>16</sup>Aplica únicamente la zona climática IV b para estudios a largo plazo en condiciones controladas.

<sup>17</sup>Se solicitan posterior a la obtención del certificado de registro, excepto para Guatemala y Panamá, donde se piden al inicio del proceso, antes de su aprobación.

<sup>18</sup>Se presentan con su respectivo certificado de análisis, excepto muestras de farmacopea oficial, y se solicitan posterior a la obtención del certificado de registro.

<sup>19</sup>Cada materia prima debe estar rotulada con: nombre, laboratorio fabricante, lote, fecha de fabricación, vencimiento, pureza y recomendaciones de almacenamiento. Los datos deben coincidir con los del certificado de análisis.

<sup>20</sup>Se solicitan al inicio del proceso.

<sup>21</sup>Se solicitan en cualquier momento del ciclo de vida del registro, según la solicitud del laboratorio encargado del análisis de control de calidad.

<sup>22</sup>Se debe solicitar un visto bueno cuando los colores del empaque no coincidan con los del expediente. Además, la fecha de vencimiento del ejemplar debe ser de más de un año con respecto a la fecha en la que se presenta.

En cuanto a las presentaciones de artes, existen variaciones significativas acorde a los países. Para Nicaragua se deben facilitar proyectos de etiquetas y un ejemplar de cualquier presentación del producto terminado, para Costa Rica y Honduras únicamente se aportan los proyectos, y en lo que respecta a El Salvador, se debe adjuntar la distribución alveolar de los blísteres. Asimismo, en Panamá se proporcionan ambos proyectos junto con los originales, cumpliendo así, con el ejemplar de producto terminado; y en Guatemala junto con los proyectos, en el inserto, se debe escribir la fecha de revisión y la versión.

**Tabla 4. Comparación del cumplimiento de requisitos para renovaciones de registros sanitarios en los países centroamericanos.**

| Requisito                                                                                                                                                                                                                                         | Costa Rica                                                                                  | El Salvador        | Guatemala          | Honduras           | Nicaragua          | Panamá             |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Solicitud de renovación del registro firmada y sellada por el profesional responsable                                                                                                                                                             | Sí                                                                                          | Sí <sup>1</sup>    | Sí                 | Sí                 | Sí                 | Sí                 |
| Declaración jurada emitida por el titular o su representante legal o profesional responsable del registro, que la información y las características del producto no han variado desde la última solicitud de modificación presentada <sup>2</sup> | Sí                                                                                          | Sí <sup>3</sup>    | Sí                 | Sí                 | Sí                 | Sí                 |
| CPP tipo OMS, original o fotocopia autenticada <sup>4</sup>                                                                                                                                                                                       | Sí                                                                                          | Sí                 | Sí <sup>5</sup>    | Sí                 | Sí                 | Sí                 |
| CLV (se presenta CLV cuando no se emite el CPP) <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                      | Sí                                                                                          | Sí                 | Sí <sup>7</sup>    | Sí                 | Sí                 | Sí                 |
| Certificado de BPM (en caso de no emitirse el CPP) extendido por la autoridad reguladora del país o países en donde se lleva a cabo la fabricación <sup>8</sup>                                                                                   | Sí <sup>9,10</sup>                                                                          | Sí <sup>9,11</sup> | Sí <sup>9,10</sup> | Sí <sup>9,10</sup> | Sí <sup>9,10</sup> | Sí <sup>9,11</sup> |
| Etiquetado del producto (empaques primario, secundario e inserto) original, tal cual se comercializa, conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2014) <sup>12</sup>                                | Sí                                                                                          | Sí                 | Sí                 | Sí                 | Sí                 | Sí                 |
| Informe del estudio de estabilidad que rige para productos que en anteriores registros o renovaciones no hayan presentado estudio a largo plazo, conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2011)   | Sí <sup>13</sup>                                                                            | Sí                 | Sí                 | Sí                 | Sí                 | Sí <sup>13</sup>   |
| Comprobante de pago                                                                                                                                                                                                                               | Sí                                                                                          | Sí                 | Sí                 | Sí                 | Sí                 | Sí                 |
| Requisitos para renovaciones con cambios                                                                                                                                                                                                          | Incluye los requerimientos anteriores, con excepción de la declaración jurada de no cambios |                    |                    |                    |                    |                    |

|                                                                                                                                                                                                          |                  |                     |                  |                  |    |                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------|------------------|------------------|----|------------------|
| Fórmula cuali-cuantitativa completa por unidad de dosis <sup>14</sup>                                                                                                                                    | Sí               | Sí <sup>15,16</sup> | Sí               | No               | Sí | Sí <sup>17</sup> |
| Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado, conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008a) | Sí               | Sí <sup>17</sup>    | Sí <sup>18</sup> | No               | Sí | Sí <sup>17</sup> |
| Poderes que acrediten representación legal y/o técnica otorgada por el titular a las personas naturales o jurídicas, según legislación del país <sup>19</sup>                                            | Sí <sup>15</sup> | Sí                  | Sí <sup>20</sup> | Sí <sup>15</sup> | Sí | Sí <sup>15</sup> |
| Contrato de fabricación o el extracto relativo al contrato de fabricación <sup>21</sup>                                                                                                                  | Sí               | Sí                  | Sí               | No               | Sí | Sí               |

<sup>1</sup> Incluye firma del apoderado responsable del país importador.

<sup>2</sup> Si es emitida en el extranjero debe ser legalizada.

<sup>3</sup> Puede ser firmada también por el apoderado responsable del país importador.

<sup>4</sup> Para Costa Rica, El Salvador, Guatemala y Honduras se acepta uno emitido por una autoridad reguladora estricta que apruebe el producto, a pesar de no ser el país de origen, procedencia o titular, en casos de primer registro de productos cuya seguridad y eficacia no ha sido documentada en literatura oficial.

<sup>5</sup> Debe ser solamente original.

<sup>6</sup> En caso de que el CLV avale dos productos o más, se acepta fotocopia autenticada y/o certificada del documento legalizado.

<sup>7</sup> Se permite solo en los casos en los que el país de origen no emita CPP, al no formar parte del sistema OMS de Certificación de la Calidad de los productos farmacéuticos.

<sup>8</sup> Debe ser original legalizado o fotocopia autenticada.

<sup>9</sup> Se presenta si el CPP no cuenta con la información relativa a BPM o en caso de no ser un CPP con formato OMS.

<sup>10</sup> Se presenta cuando haya establecimientos que intervienen en la fabricación que no son del país de donde se emite el CPP.

<sup>11</sup> Se presenta si no se emite el CPP o si este no cuenta con la información de cumplimiento de BPM de todos los que intervienen en el proceso de fabricación.

<sup>12</sup> Se aceptan los proyectos del arte de los textos de impresión en español junto con una declaración jurada emitida por el titular que indique que no se ha comercializado.

<sup>13</sup> Se emite una carta aclaratoria de que los estudios ya reposan en el expediente.

<sup>14</sup> Original firmada y sellada por profesional responsable del laboratorio fabricante o titular del producto (apartados 7.5.1 a 7.5.7 del RTCA). No se presenta si está completa en el CPP o CLV.

<sup>15</sup> Se presenta en renovación con o sin cambios.

<sup>16</sup> Se incluye, a pesar de que se encuentre completa en el CPP o CLV.

<sup>17</sup> Aplica según el cambio post-registro solicitado.

<sup>18</sup> Firmado y sellado por el profesional responsable.

<sup>19</sup> Cuando no conste en el expediente o haya cambio de designación (original o fotocopia autenticada).

<sup>20</sup> También se presenta si no se le ha hecho cambios al producto por cinco años.

<sup>21</sup> Presentar original o fotocopia autenticada, con información del apartado 7.4 del RTCA (cuando aplique).

En lo que respecta al etiquetado, para Costa Rica se someten fotos del producto terminado, tal cual se comercializa y en caso de que no se esté haciendo, se facilitan los proyectos junto a la declaración de no comercialización de las presentaciones que aplique. Por su parte, en El Salvador es necesaria la declaración jurada de no comercialización, la cual debe indicar una fecha estimada para comenzar con esta actividad (en caso de contarse con ella). Para Nicaragua, solo se permite la declaración jurada, cuando nunca se ha comercializado el medicamento desde el primer registro. De lo contrario, es necesario presentar una muestra física de cualquier presentación. Adicionalmente, para Guatemala, Honduras y Panamá se deben brindar los proyectos. Para Guatemala, se debe colocar en el inserto la fecha de revisión y la versión.

## Discusión

### *Registro de medicamentos co-empacados*

Como se muestra en la Tabla 2, se cumplen todos los requisitos presentados para el registro de medicamentos co-empacados.

Son aquellos que comprenden dos o más formulaciones previamente registradas y que poseen una forma de presentación conjunta para ser vendido para su utilización en un desorden específico (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2021). Estas presentaciones son útiles para facilitar la adherencia a un tratamiento determinado (Adkins, 2019). Únicamente se encontró que en El Salvador las solicitudes de los trámites deben ser firmadas por el profesional responsable y el apoderado, mientras que el RTCA menciona que solo es requerida la firma del profesional responsable.

En adición, Guatemala añade que el registro debe contar con una carta emitida por el titular que indique que está solicitando el cambio. Las diferencias pueden atribuirse a una disposición legal o una regulación local complementaria para determinado país (Tabla 1) y que es aplicada por la ARN. Por tal razón, el requisito se cumple, con el aporte de datos adicionales. Esta situación se repite con los demás trámites que se discuten a continuación.

### *Inscripciones de medicamentos o registros nuevos*

En la Tabla 3 se evidencia el cumplimiento de los requerimientos por parte de las autoridades reguladoras de los distintos territorios de interés. En cuanto a algunas divergencias, el RTCA permite presentar un CLV (Certificado de Venta Libre) cuando no se emita un CPP (Certificado de Productos Farmacéutico), aunque en Guatemala y Panamá dicha presentación tiene sus condiciones, como se detalla en el pie de página de la tabla. El CPP está destinado a confirmar el estado de la autorización de comercialización y el cumplimiento de los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o estándares equivalentes a ellos para apoyar los procesos regulatorios en los países importadores (Human Medicines Division, 2023). El CPP promueve la simplificación y convergencia de prácticas para mejorar la globalización del mercado farmacéutico, el entorno regulatorio y la gestión del ciclo de vida del producto (Rodier et al, 2021). Por su parte, el CLV es un documento que certifica que es comercializado libremente en el país exportador. Por consiguiente, se encuentra registrado ahí (Ministerio de Salud, 2023).

Los demás sí aprueban que dentro de la documentación presentada se encuentre un CLV, lo cual puede significar que la exigencia es interpretada de formas disímiles por los Estados parte. Las recomendaciones de la OMS apuntan a que se use cuando la nación exportadora no está adscrita al esquema de certificación de esa organización y, por tanto, no emite el CPP (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2013).

Con respecto a la monografía por entregar, contiene información sobre la calidad de un fármaco, incluyendo identidad, pureza y desempeño. Igualmente, se muestran los ensayos para validar que un medicamento y sus componentes están conformes a los criterios necesarios (United States Pharmacopeia, 2023). Panamá pide que se adjunte a la información las notas de seguridad de los principios activos emitidas por el Ministerio de Salud. Esto es vital, porque durante todo el ciclo de vida de los

productos, sin importar que ya cuenten con una autorización de comercialización, se tiene constante monitorización mediante la farmacovigilancia. Esta es una actividad de salud pública que identifica, cuantifica, evalúa y busca prevenir los riesgos asociados de su uso (Presidencia de la República & Ministerio de Salud, 2015).

Su propósito esencial es la identificación de reacciones adversas no descritas previamente y la generación de hipótesis sobre la causalidad entre la administración de una sustancia y la aparición de un efecto no deseado. También determina la relación entre estas reacciones y las condiciones, circunstancias del medicamento o patologías halladas en la persona (Ramírez Bianchini et al, 2016). Un sistema establecido es clave en las estructuras regulatorias eficaces, pues garantiza el seguimiento de la seguridad y eficacia de los productos sanitarios y que el perfil de beneficio/riesgo de cada uno sea favorable (Stegmann et al, 2022).

La función reguladora de farmacovigilancia implica la notificación de sospechas de reacciones adversas de un medicamento. Esta información se somete a evaluación periódica por la entidad con la finalidad de distinguir problemas de seguridad derivados de su uso. Otra de las actividades son los estudios post comercialización, conformados por estudios clínicos o epidemiológicos en situaciones normales de su empleo (Presidencia de la República & Ministerio de Salud, 2015).

Otro detalle es la metodología analítica, la cual permite establecer diversos métodos, entre ellos la cuantificación del ingrediente activo (Sánchez-Hoyos et al, 2016) y la determinación de impurezas en la formulación (Quiñones-García et al, 2015). Se debe cumplir con las pruebas que sugiere el RTCA vigente, siguiendo las especificaciones de cada uno, según lo plantean las farmacopeas oficiales o lo establecido por el fabricante o titular en el registro sanitario (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008a). Por tanto, en caso de que no se realice una prueba que es requerida, se debe presentar una carta que justifique por qué no se incluye. Aplica para Costa Rica, El Salvador, Honduras y Nicaragua.

Referente al etiquetado de los productos farmacéuticos, corresponde a un marbete, marca u otra materia descriptiva o gráfica, que se encuentra escrito, impreso, estarcido, marcado en relieve o en bajo relieve o adherido al medicamento, su envase o empaque, cuyo propósito es informar a las personas (Herrera Viquez et al, 2020). Es fundamental la revisión del RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2014). Para todos los países se presentan los proyectos de etiquetas y, en lo que respecta a El Salvador, se debe identificar la distribución alveolar en el empaque primario tipo blíster. Por su parte, Guatemala solicita que el inserto contenga la fecha de revisión y la versión.

En cuanto a su estabilidad, los estudios sirven para determinar su vida útil durante el almacenamiento, evaluando elementos específicos de empaque y sistema cerrado, abarcando sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas (Peeraer, 2023). Por ende, es un aspecto vital para asegurar que el producto o principio activo mantiene sus propiedades originales dentro de especificaciones de calidad y permite obtener datos sobre cómo deben ser almacenados (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2011).

Para determinar sus características físicas, químicas, biológicas o microbiológicas durante el período de vencimiento se deben realizar estudios en condiciones controladas de almacenamiento. Esto implica seguir los lineamientos dependiendo de la zona climática en la que se encuentre el fabricante y donde se vaya a distribuir el medicamento (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2011).

Para los Estados parte del RTCA aplica la zona climática IV que corresponde a cálida/húmeda. Esta se divide en (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2011):

► IV a: cálida/húmeda con condiciones de almacenamiento a temperatura y humedad relativa de  $30 \pm 2^\circ \text{C}$  y  $65 \pm 5 \%$ , respectivamente.

► IV b: cálida/húmeda con condiciones de almacenamiento a temperatura y humedad relativa de  $30 \pm 2^\circ \text{C}$  y  $75 \pm 5\%$  respectivamente. Panamá cuenta con un clima tropical muy húmedo y se establece en su legislación que adopta la zona climática IV b, que posee aspectos de humedad y temperatura más críticos para evaluar la estabilidad (Ministerio de Salud, 2009). Esta información se añadió, debido a que Panamá no pertenecía a los Estados parte del RTCA con anterioridad.

En cuanto a las muestras de producto terminado, son exigidas para hacer análisis de control de calidad y verificar que el medicamento cumple con la documentación presentada. Sin embargo, cada uno cuenta con su respectivo procedimiento y entes involucrados.

#### *Renovaciones de registros sanitarios*

A partir de la información obtenida, se hizo una división en renovaciones sin cambios y con cambios.

#### *Renovaciones sin cambios*

Se puede observar en la Tabla 4, que las naciones cumplen con los requerimientos planteados por el RTCA. Entre las diferencias que poseen está quién debe firmar los documentos de solicitud de renovación y la declaración jurada que indica que la formulación no ha variado desde la última modificación aprobada. En El Salvador cualquier solicitud para cada uno de los trámites (incluyendo inscripciones y cambios post registro) debe firmarse por el responsable profesional y el apoderado. El RTCA expresa que la declaración jurada es emitida por el titular, su representante legal o por el responsable del registro. Por tanto, puede ser firmada por el apoderado del país importador en cuestión.

Por otra parte, el CPP original debe ser presentado en Guatemala, mientras que en los demás miembros sí se permite copia u original, según lo señala el RTCA. El CLV, al igual que para el trámite de registros nuevos,

no se permite para Guatemala y Panamá si el país puede emitir el CPP.

Con respecto a las BPM, no difieren en cuanto a requisitos entre los territorios y cumplen con lo establecido por el RTCA, aunque se apunta la importancia de que, si un CPP no cuenta con la información de BPM, se deben presentar los certificados de todos los laboratorios involucrados en su fabricación. Tal escenario puede suceder en aquellos que no cuenten con un formato OMS o cuando dentro del proceso de elaboración existen laboratorios implicados que no se encuentran dentro de la nación de origen de donde se emite el CPP.

Por otra parte, para el etiquetado hay un cumplimiento parcial, ya que el RTCA las solicita en original y esto solo ocurre en Nicaragua, donde se entrega una muestra de cualquiera de las presentaciones del producto. En los demás se facilitan proyectos o fotografías de cómo se está comercializando.

Si no se comercializa, se emite una declaración jurada que lo indique y se brindan solo proyectos. Su revisión es de gran importancia, puesto que se debe verificar que toda la información presentada cumple con el respectivo reglamento de etiquetado, que la misma se encuentra según lo último aprobado y que se comercializa de forma adecuada.

Como complemento, el estudio de estabilidad se cumple en todos los países, pero en Costa Rica y Panamá se emiten cartas aclaratorias de que éste (en condiciones controladas) ya reposa en el expediente. Si no se ha presentado el estudio de estabilidad a largo plazo con anterioridad, se debe hacer en ese momento.

Finalmente, en Honduras se exige siempre el expediente completo. No obstante, se puede hacer una carta aclaratoria de que la fórmula cuali-cuantitativa, los métodos de análisis, la validación analítica (evaluaciones para verificar que un sistema de pruebas analíticas es adecuado para el fin previsto y es capaz de proporcionar datos beneficiosos y legítimos) (Rao, 2018), la monografía y las especificaciones (definen límites para establecer si el ensayo de

un ensayo es aceptable) (Oosterhuis, 2017) ya se encuentran en el expediente.

### *Renovaciones con cambios*

Se facilitan los mismos documentos que en el trámite sin cambios, con excepción de la declaración jurada de que no ha sufrido modificaciones. Además, es necesario brindar la fórmula cuali-cuantitativa (lista de ingredientes con sus cantidades o concentraciones respectivas) (Arias, 1999), las especificaciones de producto terminado, los poderes y el contrato de fabricación, cuando aplique. En todos los casos se cumple, con excepción de Honduras, donde se debe ingresar la renovación y los cambios requeridos como trámites diferentes, haciendo que esta última información se presente si es necesario según el cambio.

Por último, es fundamental examinar la existencia de la normativa local. Por ejemplo, en Guatemala y Panamá se requiere el plan de manejo de desechos. Estos desechos abarcan aquellos vencidos, sin usar, derramados, retirados del mercado, dañados, contaminados o por cualquier otro motivo (Mohammed, 2021). Guatemala pide como complemento las mismas exigencias que en registros nuevos: información de seguridad, el último informe periódico de seguridad, el procedimiento del manejo de la cadena de frío y los estudios de seguridad y eficacia si no han sido documentados. Se diferencia con los demás, porque en cualquier momento pueden necesitar estándares analíticos para su análisis. Sin embargo, no todos los productos renovados se someten a análisis. Por otro lado, también añade que en renovaciones con cambios se solicita la metodología analítica, su validación y la monografía.

### **Conclusión**

Posterior a la revisión de los requerimientos con registradores de los distintos territorios de interés se demostró que, a pesar del cumplimiento de los países en cuanto a los aspectos establecidos en el RTCA, es usual que existan divergencias en la tramitación ligada a la legislación de cada uno, añadiendo

requisitos complementarios, como se apreció en los resultados de esta investigación. Debido a ello, su comparación y delimitación son una base para analizar qué aspectos podrían ser sujetos a armonización y convergencia por parte de las autoridades reguladoras centroamericanas.

### **Referencias bibliográficas**

1. United States Food and Drug Administration. (2017, Noviembre 14). Drugs@FDA Glossary of Terms. United States Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/drugsfda-glossary-terms>
2. Asamblea Legislativa de Costa Rica. (2022). Ley General de Salud. Asamblea Legislativa de Costa Rica.
3. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica. (2013). Requisitos para el registro de Medicamentos en las Américas. Organización Panamericana de la Salud.
4. Narang, J. K., Dogra, A., Ali, J., Baboota, S., & Singh, H. (2021). Drug regulatory affairs: an introduction. In: J. Ali & S. Baboota (Eds.), *Regulatory Affairs in the Pharmaceutical Industry* (pp. 1-30). Academic Press.
5. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. (2021). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
6. Presidencia de la República & Ministerio de Salud. (2022). Reglamento para el funcionamiento y la utilización del portal "Regístrelo". Presidencia de la República & Ministerio de Salud.
7. Unidad de Normalización y Control. (2019). Guía para Realizar el Trámite de Notificación del Primer Lote de Comercialización de Medicamentos. Ministerio de Salud.
8. Ministerio de Salud. (2013). Decreto N° 34: Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros. Diario Oficial.
9. Presidente de la República. (1999). Acuerdo Gubernativo N° 712-99: Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos

- y Productos Afines. Ministerio de Salud y Asistencia Social, y Presidencia de la República.
10. Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos. (2010). Norma Técnica 36-2010: Vigilancia de Mercado de Productos Farmacéuticos y Afines. Ministerio de Salud y Asistencia Social.
11. Unidad de Autorizaciones Sanitarias. (2021). Solicitud de Renovación del Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos (F-AS-f-05, versión 14-2021). Ministerio de Salud y Asistencia Social.
12. Unidad de Autorizaciones Sanitarias. (2021). Solicitud de Modificaciones al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (F-AS-f-09, versión 18-2021). Ministerio de Salud y Asistencia Social.
13. Unidad de Autorizaciones Sanitarias. (2022). Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos (F-AS-f-04, versión 21-2022). Ministerio de Salud y Asistencia Social.
14. Asamblea Legislativa. (2001). Ley 1 de 10 de enero de 2001: Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana. Asamblea Legislativa.
15. Ministerio de Salud. (2019). Decreto Ejecutivo N° 95. República de Panamá.
16. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. (2008). RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de Calidad. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
17. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. (2008). RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de Medicamentos. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
18. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. (2014). RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
19. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. (2011). RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano. Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
20. Adkins, J. (2019). Drug Device Co-Packing Solutions to Enhance Differentiation and Improve Experience. *ONdrugDelivery Magazine*, 95, 89-92.
21. Human Medicines Division. (2023). Information package for certificates of medicinal products issued by the European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency.
22. Rodier, C., Bujar, M., McAuslane, N., Patel, P., & Liberti, L. (2021). Use of the Certificate for Pharmaceutical Products (CPP) in 18 Maturing Pharmaceutical Markets: Comparing Agency Guidelines with Company Practice. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 55(1), 118-128. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00196-2>
23. Ministerio de Salud. (2023). Certificado de Libre Venta (CLV). Gobierno de Costa Rica. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/tramites/empresas/2-uncategorised/1240-certificado-de-libre-venta-clv>
24. United States Pharmacopeia. (2023). An Overview of USP Monographs. United States Pharmacopeia. <https://www.usp.org/about/public-policy/overview-of-monographs>
25. Presidencia de la República & Ministerio de Salud. (2015). Reglamento de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia N° 39417-S. Presidencia de la República & Ministerio de Salud.
26. Ramírez Bianchini, D., Mora Román, J. J., & Ureña López, A. (2016). Instauración de un Servicio de Farmacovigilancia en la compañía farmacéutica Farmavisión, S.A. *Revista Cubana de Farmacia*, 50(2).
27. Stegmann, J. U., Jusot, V., Menang, O., Gardiner, G., Vesce, S., Volpe, S., Ndalama, A., Adou, F., Ofori-Anyinam, O., Oladehin, O., & Mendoza, Y. G. (2022). Challenges and lessons learned from four years of planning and implementing pharmacovigilance enhancement in sub-Saharan Africa. *BMC Public Health*, 22(1), 1568. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-13867-6>
28. Sánchez Hoyos, F., Cárdenas, A., Mercado-Camargo, J., Domínguez-Moré, G., & Gómez-Estrada, H. (2016). Validación de una metodología analítica USP por HPLC para la

cuantificación de warfarina sódica en tabletas. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 45(3), 470-483. <http://dx.doi.org/10.15446/rcciquifa.v45n3.62053>

29. Quiñones-García, Y. A., Calvo-Alonso, A. M., Caraballosa-Noa, I. M., & Alonso-Rodríguez, H. L. (2015). Validación de un método analítico para la determinación del contenido de monobromado en el Dermofural por Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (CLAE), fase inversa. *Revista Cubana de Química*, 27(2), 163-181.

30. Herrera Víquez, H., Gómez Casasola, K., Pacheco Molina, J. A., & Mora Román, J. J. (2020). Requisitos de Etiquetado de los Medicamentos para Uso Humano en Centroamérica, El Caribe y América del Sur. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 14(2), 43-55.

31. Peeraer, Y. (2023, Junio 19). The Importance of Stability Testing in Pharmaceutical Development. QbD Group. <https://qbdgroup.com/en/blog/the-importance-of-stability-testing-in-pharmaceutical-development/#:~:text=Stability%20studies%20aid%20in%20establishing,a%20risk%20to%20the%20patient>

32. Ministerio de Salud. (2009). Decreto Ejecutivo No. 197. República de Panamá.

33. Rao, T. N. (2018). Validation of Analytical Methods. In: M. Stauffer (Ed.), *Calibration and Validation of Analytical Methods - A Sampling of Current Approaches*. IntechOpen.

34. Oosterhuis, W. P. (2017). Analytical performance specifications in clinical chemistry: the holy grail? *Journal of Laboratory and Precision Medicine*, 2(9), 78.

35. Arias, T. D. (1999). *Glosario de medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso*. Organización Panamericana de la Salud.

36. Mohammed, S. A., Kahissay, M. H., & Hailu, A. D. (2021). Pharmaceuticals wastage and pharmaceuticals waste management in public health facilities of Dessie town, North East Ethiopia. *PloS One*, 16(10), e0259160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259160>