

REVISTA

Volumen 1, 2024

CONSCIENCIA SANITARIA

**NUEVOS
ANTIBIÓTICOS**
autorizados por agencias
de referencia.

USO DE OPIO
y sus derivados en
terapias medicamentosas
en El Salvador

**AISLAMIENTO DE
ENTEROBACTER**
cloacae en una matriz farmacéutica
que contiene amoxicilina y ácido clavulánico

IMPORTANCIA
de la Regulación del
Marketing Farmacéutico

Agradecimientos

Por su confianza para la continuidad de este proyecto:

Lic. Noe Geovanni García
Lic. Francisco Antonio Bosco Cortez Morales

Por el diseño y maquetación:

Lic. Jorge Alejandro Rosales

Por su apoyo en la traducción y corrección de estilo:

Lcda. Roxana Margarita Huevo Álvarez
Lcda. Amanda María Herrador Tobar
Lic. Josué Bezaleel Leiva Mejía
Licda. Rosa Geraldina Mejía Paz
Lcda. Rocio Alejandra Romero Hernández
Inga. Milagro Carolina López de Flores
Dra. Stefani Guadalupe Campos Recinos
Ing. Rafael Ernesto Ramírez Ruíz
Lic. Luis Alfredo Ayala Ayala
Lic. Enrique José Aragón del Valle

Por el diseño de las infografías y apoyos visuales:

Lcda. Vivian Guadalupe Carballo Pérez
Lic. Jorge Alejandro Rosales Carrillo
Lic. Henry Alexander Orellana Cortez
Lcda. Norma Ruth Avilés del Cid

Acerca de

Enfoque y Alcance

ConSciencia Sanitaria es la revista de la Dirección Nacional de Medicamentos, coordinada por Alta Dirección, gestionada por la Unidad de Investigación Clínica, con el apoyo del equipo editorial constituido por miembros de la Unidad de Promoción y Publicidad, Unidad de Cooperación y Alianzas Estratégicas, Unidad de Informática y Unidad de Comunicaciones. La revista es de acceso abierto y está orientada a lectores de la academia, industrial e instituciones gubernamentales, tanto nacionales como internacionales.

ConSciencia Sanitaria nace de la misión que como Dirección Nacional de Medicamentos adquirimos al salvaguardar la salud de la población mediante la regulación y vigilancia de los productos farmacéuticos, cosméticos, higiénicos, químicos, dispositivos médicos y materias primas, para garantizar su calidad, accesibilidad y eficacia. Es por ello que, a través de esta revista, se publican artículos científicos sobre ciencias de la salud, así como tecnología farmacéutica y biomédica, integrando estas áreas para la toma de decisiones. La publicación de la revista es semestral.

Objetivo

El objetivo es divulgar información científica acerca de medicamentos, dispositivos médicos, cosméticos, y otros productos regulados por la Dirección Nacional de Medicamentos, con el fin de que estos sean utilizados de manera racional y con fundamento científico. Las conclusiones sobre el impacto en la salud del consumidor de estos productos serán fundamentadas en la medicina basada en evidencia.

Público

La revista es dirigida a la industria farmacéutica, médicos, agencias reguladoras y al consumidor final de los productos que la Dirección regula.

Aspectos éticos

Autores

El autor principal deberá estar disponible durante todo el proceso de sometimiento del manuscrito, desde la revisión hasta después de la publicación,

con el fin de atender consultas y críticas del trabajo. Así mismo, el autor deberá declarar al editor cualquier conflicto de interés que pueda influir en la elaboración de la investigación.

Revisores

La revisión es un proceso de colaboración académica voluntaria. El revisor asignado a un manuscrito elaborará comentarios constructivos y respetuosos, tomando en consideración el formato de evaluación proveído. Los resultados de la revisión serán remitidos en el plazo de un mes, una vez que haya sido aceptada la colaboración. En caso de existir conflicto de interés, los revisores deberán abstenerse de participar en el proceso.

Editores

Los editores se abstendrán de participar en las decisiones finales sobre aquellos manuscritos con los que tuviesen conflicto de interés. Así mismo, los editores no utilizarán la información contenida en los manuscritos para beneficio propio.

Correcciones y retractaciones

En caso el autor identifique un error relevante en su manuscrito será de obligatorio cumplimiento avisar al editor de la revista para publicar un aviso de corrección lo antes posible. La nueva versión será publicada donde se señalarán las actualizaciones, y en la versión antigua se añadirá un aviso de la existencia de una nueva versión del artículo.

Política de plagio

Los manuscritos que soliciten ser publicados en la revista ConSciencia Sanitaria serán sometidos a una prueba de detección de similitud de texto. Aquellos manuscritos que superen el 15% de similitud no serán aceptados.

Proceso de revisión

El procedimiento de revisión por pares aplicará a los artículos originales, revisión sistemática y metaanálisis. El resto de artículos serán revisados de manera interna.

1. Primer paso: el Comité editorial se encargará de filtrar los artículos sometidos de acuerdo al cumplimiento de los requisitos en las directrices del autor, la guía de estilo, así como la pertinencia a la temática de la revista, de acuerdo con los objetivos de la misma. También realizará una primera revisión sobre la redacción y claridad del contenido del manuscrito. Como resultado de este primer paso el manuscrito será:

- No aceptado (en este caso se comunicará a los autores los motivos correspondientes)
- Aceptado con solicitud de modificaciones (miembros del Comité Editorial remitirán un informe a los autores solicitando las modificaciones correspondientes. Una vez realizadas, el artículo será aceptado para su evaluación por expertos)
- Aceptado para su evaluación por expertos.

2. Segundo paso: los manuscritos pasarán a la etapa de evaluación por expertos externos, la cual será a doble ciego. Es decir, ni los autores ni revisores conocerán la identidad de las partes. Los revisores valorarán la originalidad, autenticidad de los datos presentados, relevancia para los sectores a los que va dirigido la revista, terminología y congruencia. Los revisores emitirán una recomendación de aceptar, aceptar con observaciones o rechazar los manuscritos sometidos.

3. Tercer paso: una vez se reciba el informe de los revisores externos, el editor comunicará al autor la decisión sobre su manuscrito para realizar las correcciones pertinentes, estableciendo un plazo para su entrega. Al recibir el documento actualizado el editor revisará los cambios incorporados, y de ser necesario se volverán a emitir nuevos comentarios hasta que el comité esté conforme con la redacción del mismo.

4. Cuarto paso: una vez superadas las valoraciones y correcciones realizadas en el proceso de revisión, el manuscrito es sometido a corrección de estilo, por parte del equipo de la DNM. En esta revisión se harán sugerencias de corrección tanto gramatical, ortográfica y de las normas para publicación. El documento se enviará con la modalidad de "control de cambios", para que el autor correspondiente informe si los acepta o rechaza.

5. Quinto paso: una vez completada la corrección de estilo, el artículo es maquetado en el formato de la revista. La galerada completa en PDF se envía al autor para su verificación. En esta etapa

pueden sugerirse cambios de parte de los autores o autor correspondiente.

Declaración de privacidad

Durante el proceso de revisión, la revista ConSciencia Sanitaria no compartirá información sobre el contenido de los manuscritos, su recepción, y evaluación a excepción de los autores y revisores. Así mismo, respetará los datos personales de autores y revisores de acuerdo al propósito de la revista.

Publicidad

La revista ConSciencia Sanitaria no es un medio autorizado para hacer publicidad o promoción de productos regulados y no regulados por la institución, así como, otros productos o servicios ajenos a los propios de la revista de divulgación científica.

Conflictos de interés

Los autores de los artículos publicados trabajan en la DNM y no tienen ningún conflicto de interés que declarar. Los puntos de vista expresados son personales de los autores y no deben ser entendidos o citados en nombre de la DNM o que se tomen como postura de los grupos de trabajo de la institución.

Declaración de financiamiento

Los autores de los artículos no han recibido ningún tipo de apoyo económico por investigar, por firmar o publicar la revista. ConSciencia Sanitaria no percibe ningún ingreso económico por parte de los autores, tarifas de envío o procesamiento editorial de los artículos que se publican.

Cesión de derechos de propiedad intelectual

Los artículos publicados se encuentran bajo una licencia creative commons 4.0 CC BY: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> Los autores conservan todos sus derechos sobre el artículo y acuerdan permitir que estos sean copiados y distribuidos por cualquier medio, siempre que se mantenga su autoría y reconocimiento de la publicación, sin otras restricciones adicionales.

Autoridades de la DNM

Junta de Delegados

- Lcda. Verónica María Palomo Campos - Delegada propietaria por parte del Ministerio de Salud.
 - Dr. Amaury Morales Landrove - Delegado suplente por parte del Ministerio de Salud.
- Lic. Ricardo Arturo Salazar Villalta - Delegado propietario por parte de la Defensoría del Consumidor.
- Dra. Diana Verónica Burgos de Montoya - Delegada suplente por parte de la Defensoría del Consumidor.
- Dra. Mónica Guadalupe Ayala Guerrero - Delegada propietaria por parte del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
- Lcda. Gilda Isabel Hernández de Hernández - Delegada suplente por parte del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
 - Lic. Eugenio Tevez Castillo – Delegado suplente por parte del Ministerio de Hacienda.
- Lcda. Raquel Martínez Martínez - Delegada propietaria por parte del Ministerio de Economía.
- Lcda. Josselyn Beatriz Cruz Abarca - Delegada suplente por parte del Ministerio de Economía.
- Dr. Willber David Castro Godoy - Delegado propietario por parte de la Universidad de El Salvador.
- Dr. Guillermo Emilio Alvarenga Marroquín - Delegado suplente por parte de la Universidad de El Salvador.
 - Dra. María Celia Martínez Gómez - Delegada suplente por parte de las Universidades Privadas.

Director Nacional de Medicamentos

Lic. Noe Giovanni García Iraheta

Director Ejecutivo de Medicamentos

Lic. Francisco Antonio Bosco Cortez Morales

Gerente Administrativo y de Desarrollo Institucional

Lic. Luis Alejandro Rivera Flores

Equipo editorial de la DNM

Consejo de Redacción

- Editor Director
Lic. Eduardo Antonio Svendblad Peña
- Editor gráfico
Lic. Jorge Alejandro Rosales Carrillo
- Editor digital
Ing. Saúl Ismael Echeverría Rivera
Ing. Christian Ricardo Bonilla Cruz
- Correctores de estilo
Lcda. Roxana Margarita Huevo Álvarez

Comité Científico

- Lic. Francisco Antonio Bosco Cortez Morales
- Lcda. María del Pilar Hernández

Dirección Nacional de Medicamentos

Blv. Merliot y Av. Jayaque. Edif. DNM, Urb. Jardines del Volcán, Santa Tecla, La Libertad Sur, La Libertad
Teléfono: (503) 2522-5000 / Correo electrónico: revistadnm@medicamentos.gob.sv



EDITORIAL

Noe Giovanni García Iraheta
Director Nacional de Medicamentos

La Revista ConSciencia Sanitaria nació en el 2022 con la finalidad de consolidarse como un espacio de referencia para la investigación científica y para divulgar información técnica reciente acerca de medicamentos, dispositivos médicos y otros productos regulados por la DNM.

En los últimos dos años, nuestra revista, se ha convertido en un espacio que fomenta el pensamiento crítico, el análisis y la investigación, basándose en un fundamento científico, con el principal objetivo de trasladarle al lector nuevos conocimientos, conceptos e ideas técnicas, y aportar al acumen de conocimiento científico necesario para fomentar una cultura de conocimiento del mundo de la ciencia.

Desde su nacimiento la Dirección ha priorizado garantizar la calidad, seguridad, y eficacia de los medicamentos, dispositivos médicos, productos químicos, cosméticos e higiénicos al alcance de la población. En nuestro proyecto institucional de modernización como instancia reguladora, no solo está generar un espacio de contenido científico; también hemos venido desarrollando una transformación completa, para seguir garantizando dichas prioridades bajo la Superintendencia de Regulación Sanitaria.

Pero esto no es todo, en la revista ConSciencia Sanitaria también hemos querido seguir innovando, y en esta nueva emisión los artículos incluyen la versión en español y en inglés. Debemos convertirnos en un reservorio de data científica de calidad y con la perspectiva de ser cada vez mejor.

En este nuevo camino, la SRS siempre velará por garantizar la calidad, la eficacia, la seguridad, disponibilidad, inocuidad, accesibilidad y uso racional de medicamentos de uso humano y animal; así como de los cosméticos, alimentos y bebidas e insumos agrícolas, esto permitirá afinar la cultura y mística, que identifican a la DNM, en otras aristas, pero igual de importantes. ¡Nuestra prioridad es la salud de todos!

Índice

10

Aislamiento de *Enterobacter cloacae* en una matriz farmacéutica que contiene amoxicilina y ácido clavulánico

20

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

35

Impacto del género en la Resistencia a los Antimicrobianos

36

Consideraciones clave y etapas en el desarrollo de ensayos clínicos con dispositivos médicos: Enfoque Regulatorio

47

Actividades de vigilancia objeto de regulación de la SRS

48

Estudios de bioequivalencia: principales metodologías para el diseño

56

Importancia de la Regulación del Marketing Farmacéutico

62

Uso de opio y sus derivados en terapias medicamentosas en El Salvador. Comunicación breve

67

Salidas profesionales en la industria farmacéutica

68

Nuevos antibióticos autorizados por agencias de referencia. Comunicación breve

Aislamiento de *Enterobacter cloacae* en una matriz farmacéutica que contiene amoxicilina y ácido clavulánico

Williams Alexander Flores Ortiz

Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post

Registro de Medicamentos

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

**Artículo original
observacional**

Recibido:

16 de agosto de 2023

Aceptado:

23 de enero de 2024

Publicado:

01 de julio de 2024

Resumen

Antecedentes: en los últimos años se ha detectado una importancia clínica por el complejo *Enterobacter cloacae* Complex debido a su alta resistencia a diversos antimicrobianos y a su asociación con la inactivación y degradación de los mismos y por su patogenicidad de carácter nosocomial. **Objetivo:** mostrar la capacidad de supervivencia de *Enterobacter cloacae* a una mezcla de antimicrobiano e inhibidor de betalactamasa. **Método:** el método de análisis microbiológico utilizado en el presente estudio corresponde al método directo descrito en el capítulo general <62> (Examen microbiológico de productos no estériles: pruebas de microorganismos específicos) de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, el cual consiste en colocar la muestra directamente en el medio nutritivo como preincubación, para completar el esquema con pases directos a caldo y agar selectivo.

Resultados: de la determinación de microorganismos objetables se obtuvo crecimiento microbiano el cual se procedió a purificar para realizar las pruebas preliminares para su identificación, obteniendo en tinción bacilos cortos Gram (-); en la prueba de oxidasa no se obtuvo cambio de color en la tira reactiva, lo que indica un resultado negativo y en galerías miniaturizadas la identificación dio como resultado *Enterobacter cloacae* con un porcentaje de probabilidad de 100 %. Los resultados fueron obtenidos en el análisis microbiológico

(microorganismos objetables) de una matriz farmacéutica evaluada en el Laboratorio de Control de Calidad de Análisis Microbiológico de la Dirección Nacional de Medicamentos llevado a cabo en el 2022. **Conclusión:**

existe una evidente resistencia a fármacos antimicrobianos por parte de *Enterobacter cloacae*, inclusive cuando se trata de multifármacos, destinados a bloquear la acción de las betalactamasas (que es la naturaleza de la matriz estudiada) creadas por microorganismos resistentes.

Palabras Clave: *Enterobacter cloacae* Complex, resistencia bacteriana, aislamiento, microbiología, microorganismos objetables.

Introducción

Las bacterias a lo largo del tiempo han desarrollado mecanismos efectivos para evitar la acción de los antimicrobianos. Estas infecciones resistentes son más difíciles de tratar, generando mayores tasas de morbilidad y mortalidad, necesiéndose a su vez más recursos para controlarlas, lo que genera un aumento significativo en los costos de salud (García, C. 2018).

Las bacterias del género *Enterobacter* son bacilos gramnegativos pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae, ampliamente distribuidos en la naturaleza. Se les puede encontrar en el suelo, agua y como parte del microbiota de animales, insectos y tracto gastrointestinal humano. Incluye 21 especies dentro de las cuales se define el complejo *Enterobacter cloacae* (Silva y Martínez, 2018).

La asociación amoxicilina-ácido clavulánico presenta actividad frente a un gran número de enterobacterias incluyendo las resistentes a la amoxicilina por producción de betalactamasas de amplio espectro como TEM-1, TEM-2 o SHV-1. Estas betalactamasas hidrolizan penicilinas (aminopenicilinas [ampicilina, amoxicilina], carboxipenicilinas [ticarcilina]) y, como se ha mencionado, son sensibles a los inhibidores de betalactamasa (Navarro, F. 2011).

La resistencia de las enterobacterias a antimicrobianos ha ido incrementándose en los últimos 20 años. El principal mecanismo involucrado es la producción de β -lactamasas de espectro extendido (BLEEs) que confiere resistencia a los antimicrobianos de diferente generación. La tasa de producción de BLEEs por las enterobacterias en países de Latinoamérica es más alto que en otras regiones del mundo (García, C. 2018).

Entre los β -lactámicos, el complejo *Enterobacter cloacae* se considera intrínsecamente resistente a las aminopenicilinas, cefalosporinas de primera generación y cefoxitina debido a la presencia de β -lactamasas del tipo AmpC con distintos grados de expresión, lo que implica susceptibilidad variable a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. Además, se han descrito cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido (Silva y Martínez, 2018).

La resistencia a los antimicrobianos (RAM), surge cuando las bacterias cambian a lo largo del tiempo y dejan de responder a los medicamentos, lo que hace más difícil el tratamiento de las infecciones e incrementa el riesgo de propagación de enfermedades, de aparición de formas graves de enfermedades y de muerte. Como consecuencia de la farmacoresistencia, los antibióticos y otros medicamentos antimicrobianos se vuelven ineficaces, por lo que las infecciones son cada vez más difíciles o imposibles de tratar (OMS, 2021).

Por consiguiente, se ve la necesidad del presente estudio con el objetivo de demostrar la supervivencia que posee el complejo *Enterobacter cloacae* frente a fármacos destinados a tratar infecciones bacterianas, incluso cuando estos fármacos cuentan con

un mecanismo de desactivación contra la resistencia que presentan las bacterias como lo es el ácido clavulánico.

Materiales y métodos

- Frasco de vidrio conteniendo 90 mL de Caldo Digerido de Caseína y Soja
- Frasco de vidrio conteniendo 100 mL de Caldo MacConkey
- Placas Petri conteniendo 30 mL de Agar MacConkey
- Asas serológicas de 10 μ L
- Puntas estériles de 10 mL y 1 mL
- Cabina de bioseguridad
- Pipeteador de 10 mL y 1 mL
- Incubadora a 42 °C – 44 °C
- Incubadora a 30 °C – 35 °C
- Galerías de identificación MICROGEN ID

El método utilizado para el análisis microbiológico fue: Pruebas de Microorganismos Específicos, determinación de *Escherichia coli*, método directo (FEUM, 2021).

Este estudio se realizó utilizando los datos generados en el análisis de control de calidad para verificar la pureza microbiológica de una matriz farmacéutica que contiene amoxicilina y ácido clavulánico, evidenciando la contaminación de *Enterobacter cloacae* que es de importancia clínica, necesitando una confirmación de los datos en un segundo análisis con un segundo analista, llevado a cabo en septiembre de 2022 con el mismo lote de la muestra inicial, los análisis fueron efectuados bajo condiciones controladas según las óptimas prácticas de laboratorio microbiológico (USP, 2022a) en el laboratorio de microbiología de la Dirección Nacional de Medicamentos.

Promoción de crecimiento: previo a la ejecución de las pruebas realizadas, se realiza el control de calidad de los diferentes medios de cultivo utilizados, tanto para medios nutritivos como para medios selectivos y diferenciales realizando la prueba de promoción de crecimiento utilizando los microorganismos presentados en la Tabla 1 (USP, 2022b) (Ph Eur, 2022) (BP, 2022a).

Tabla 1. Promoción de crecimiento, propiedades inhibitorias e indicativas de los medios de cultivo.

	Medio	Propiedad	Cepa de prueba
Prueba para Bacterias gram-negativas bilistolerantes	Caldo Mossel para enriquecimiento de enterobacterias	Promoción de crecimiento	E. coli P. aeruginosa
		Inhibitorio	S. aureus
	Agar Rojo Violeta Bilis Glucosa	Promoción de crecimiento + indicativo	E. coli P. aeruginosa
Prueba para Escherichiacoli	Caldo MacConkey	Promoción de crecimiento	E. coli
		Inhibitorio	S. aureus
	Agar MacConkey	Promoción de crecimiento + indicativo	E. coli
Prueba para Salmonella	Caldo de enriquecimiento para Salmonella Rappaport Vassiliadis	Promoción de crecimiento	Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimorium o Salmonella enterica subsp enterica serovar Abony
		Inhibitorio	S. aureus
	Agar Xylosa, lisina Deoxycolato	Promoción de crecimiento + indicativo	Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimorium o Salmonella enterica subsp enterica serovar Abony
Prueba para Pseudomonas aeruginosa	Agar cetrimide	Promoción de crecimiento	P. aeruginosa
		Inhibitorio	E. coli

Medios selectivos y diferenciales para la determinación de microorganismos específicos, las siguientes abreviaciones corresponden a los microorganismos presentados en las diferentes pruebas P. (Pseudomonas), E. (Escherichia), S. (Staphylococcus) (BP, 2022b).

Preparación de la muestra e incubación previa: se prepara la muestra haciendo una dilución de 10 gramos de la matriz farmacéutica que contiene amoxicilina y ácido clavulánico en 90 mL de caldo digerido de caseína y soja con aditivos (ver Tabla 2), que tienen como función neutralizar la acción antimicrobiana de la matriz farmacéutica. Una vez bien incorporada la matriz farmacéutica en el caldo (dilución 1 en 10), se procede a realizar una segunda dilución tomando 10 mL de la muestra homogenizada colocándola en 90 mL de caldo digerido de caseína y soja con aditivos (dilución 1 en 100) (USP, 2022b).

Se procede a incubar en condiciones controladas (monitoreo continuo), de temperatura de entre 30 °C a 35 °C durante un periodo de 18 a 24 horas (FEUM, 2021).

Control negativo: para verificar las condiciones en las que se ha ejecutado la prueba, se utiliza como control negativo el diluyente seleccionado sin la preparación de la muestra. No debe observarse crecimiento de microorganismos y este control negativo tiene que someterse a las mismas condiciones a las que se enfrenta la dilución de la muestra (USP, 2022b).

Tabla 2. Ingredientes para preparación de caldo nutritivo inicial de prueba determinación de *Escherichia coli*

Caldo Digerido de Caseína y Soja	
Digerido Pancreático de Caseína	17,0 g
Digerido Papáinico de Soja	3,0 g
Cloruro de Sodio	5,0 g
Fosfato Dibásico de Potasio	2,5 g
Glucosa Monohidrato	2,5 g
Tween 80	5,0 g
Lecitina de soja	0,7 g
Agua Purificada	1000 mL

Los aditivos Tween 80 y lecitina se adicionan para neutralizar la acción antimicrobiana de la matriz farmacéutica analizada, se utiliza la g para indicar gramos y mL para indicar mililitros. (USP, 2022b)

Selección y subcultivo: una vez finalizado el periodo de incubación se procede a agitar la muestra incubada (dilución 1 en 100), se transfiere 1 mL del caldo digerido de caseína y soja a 100 mL de caldo MacConkey y se procede a incubar en condiciones controladas (monitoreo continuo) de temperatura de entre 42 °C a 44 °C durante un periodo de 24 a 48 horas (BP, 2022a).

Al finalizar el periodo de incubación se procede a agitar el caldo MacConkey y se subcultivan 10 µL en una placa de agar MacConkey y se procede a incubar en condiciones controladas (monitoreo continuo) de temperatura de entre 30 °C a 35 °C durante un periodo de 18 a 72 horas (BP, 2022a).

Interpretación: el crecimiento de colonias indica la posible presencia de *E. coli*. Esto se confirma mediante pruebas de identificación. El producto cumple con la prueba si no se

desarrollan colonias o si los resultados de las pruebas de identificación son negativos (USP, 2022b).

Método de identificación: para la identificación del microorganismo detectado en la matriz farmacéutica que contiene amoxicilina y ácido clavulánico se utilizó una galería miniaturizada de pruebas bioquímicas de tipo Microgen GnA+B ID (Microgen Bioproducts Ltd, 2009a).

Las galerías miniaturizadas utilizan una combinación de resultados de pruebas bioquímicas para realizar una caracterización del microorganismo, con base a su metabolismo a través del uso de diferentes sustratos, los cuales se describen en la Tabla 3.

Tabla 3. Sustratos empleados en pruebas bioquímicas

Sustratos del Kit de Identificación miniaturizado Microgen GnA+B ID					
Lisina	Ornítina	H ₂ S	Glucosa	Manitol	Xilosa
Galactosidasa de Orto-Nitro fenol	Nitrato	Inool	Ureasa	Voges Proskauer	Citrato
Triptófano desaminase	Gelatina	Malonato	Inositol	Sorbitol	Ramínosa
Sucrosa	Lactosa	Arabinosa	Adonitol	Rafínosa	Salicina

Fuente: elaboración propia

Cabe destacar que todo microorganismo detectado durante la ejecución de pruebas de pureza microbiológica de microorganismos específicos a las diferentes matrices farmacéuticas se les realiza su respectiva identificación hasta llegar a nivel de género y especie con su respectivo porcentaje de probabilidad (Microgen Bioproducts Ltd, 2009a).

Análisis estadístico: en el formulario de informe Microgen GnA+B ID se ha dispuesto de los sustratos en conjunto de 3 reacciones, asignándose a cada sustrato un valor numérico de 1, 2 o 4. La suma de las reacciones positivas para cada triplete da un único dígito del código octal utilizado para determinar la identidad del microorganismo aislado (Microgen Bioproducts Ltd, 2009a).

El código octal se ingresa en el programa informático para proceder a identificar, el cual es un programa de identificación basado en probabilidades asistido por ordenador, este determina la mejor gama de pruebas para obtener las máximas capacidades de diferenciación para las especies que se están investigando. Dicho programa genera un informe de los cinco microorganismos de la base de datos que es más probable que se encuentre. El software genera una identificación basada en la probabilidad, porcentaje de probabilidad, y verosimilitud, con un análisis de la calidad de diferenciación, ver Tabla 4.

Tabla 4. Porcentaje de probabilidad del análisis de diferenciación

Porcentaje de probabilidad		Interpretación
Primera elección	Segunda elección	
99.9	<0.01	La primera opción es 10,000 veces más probable que la segunda opción, es decir, las dos opciones están muy bien separadas.
99	<1	La primera opción es 100 veces más probable que la segunda opción, es decir, las dos opciones están bien separadas.
70	25	La primera opción es 3 veces más probable que la segunda opción, es decir, las dos opciones están mal separadas.

Esto proporciona una medida de la extensión de las 5 opciones siempre que estén separados o diferenciados entre sí. (Microgen Bioproducts Ltd, 2009a)

Resultados

Promoción de crecimiento: los medios de cultivo utilizados en la prueba donde se detectó la presencia de *Enterobacter cloacae* se evaluaron con cepas madre ATCC de cuarto pasaje, para lo cual se verificaron los diferentes aspectos de calidad del medio de cultivo, determinando que: apariencia del medio de cultivo preparado, pH posterior a esterilización, prueba de esterilidad y prueba de promoción de crecimiento ver Tabla 5.

Tabla 5. Resultados de control de calidad de los medios de cultivo utilizados en las pruebas.

Dictamen final para el lote de medio de cultivo												
Código interno	Cepa madre	Número ATCC	Lote de cepa	Lote de prueba	Lote de referencia	Apariencia	pH final	Esterilidad	Productividad	Selectividad	Especificidad	Dictamen
B12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9027	70006683	260722-3-2	120722-1-1	C	7.3	Cumple los requerimientos de la prueba	2			A
	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	61864407									
	<i>Bacillus subtilis</i>	6633	70005675									
B12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9027	70006683	300822-3-2	260722-3-2	C	7.3	Cumple los requerimientos de la prueba	2			A
	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	61864407									
	<i>Bacillus subtilis</i>	6633	70005675									
B05	<i>Escherichia coli</i>	8739	48310201	050722-3-2	010622-1-1	C	7.2	Cumple los requerimientos de la prueba	2	SC		A
	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	61864407									
B05	<i>Escherichia coli</i>	8739	48310201	120822-1-1	030622-1-1	C	7	Cumple los requerimientos de la prueba	1,2	SC	C	A
	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	61864407									

Fuente: elaboración propia. las siguientes abreviaciones corresponden a: C. (Cumple), SC. (Sin Crecimiento), A. (Aprobado), códigos internos B12(Caldo Digerido de Caseína y Soja), B05(Caldo MacConkey), A08 (Agar MacConkey))

Preparación de la muestra e incubación previa: en los dos análisis realizados en diferentes tiempos y con diferentes analistas, se pudo observar que, luego del periodo de incubación de la muestra homogenizada en caldo digerido de caseína y soja, esta reportó turbidez ya que la muestra es de origen sólido, por tanto, se procede a continuar con la siguiente fase del análisis.

Control negativo: los distintos medios de cultivo utilizados en las diferentes pruebas fueron evaluados al mismo tiempo que las muestras, bajo las mismas condiciones, y no se observó crecimiento, dando como resultado para el control negativo en cumplimiento.

Selección y subcultivo: en esta etapa del análisis se observó cambio de color en el caldo MacConkey a color amarillo claro, este caldo contiene lactosa que según lo indicando en la ficha técnica con la presencia de enterobacterias se degrada y produce ácido y gas, la producción de ácido es detectado por el indicador púrpura de bromocresol, que se torna amarillo. La bilis de buey promueve el crecimiento de varias especies de bacterias intestinales e inhibe la de los microorganismos que no habitan en el intestino (Merck, 2021a). En la lectura de las placas de agar MacConkey se observó un crecimiento de colonias circulares, convexas de color rosado, indicando sospecha para microorganismos específicos.

Método de identificación: se procedió a purificar la sospecha en agar nutritivo, obteniendo colonias aisladas, circulares, color crema. Se tomó una colonia para realizar las pruebas preliminares para su identificación, obteniendo en la tinción bacilos cortos Gram (-). Mientras que, en la prueba de oxidasa, no se obtuvo cambio de color en la tira reactiva, lo que indica una prueba negativa, por lo que se procede a montar las galerías miniaturizadas de Microgen GnA+B ID, ver resultados en Tabla 6. La identificación dio como resultado *Enterobacter cloacae* con un porcentaje de probabilidad del 100 %.

Tabla 6. Pruebas de identificación del microorganismo aislado de una matriz farmacéutica

Pruebas de identificación	
Prueba de Oxidasa	No presenta coloración azul-violeta en la tira de oxidasa
Tinción al gram	Bacilos cortos gram (-)
Galerías GnA+B en el primer aislamiento	<i>Enterobacter cloacae</i> 100%
Galerías GnA+B en el segundo aislamiento	<i>Enterobacter cloacae</i> 100%
Código octal	27562745

Fuente: Elaboración propia

Análisis estadístico: una vez creada la tabla de datos adecuada, se pueden organizar en una base (ver Figura 1), sustentada en el porcentaje de un organismo positivo determinado para una prueba seleccionada.

Figura 1. Patrón de reacción de la cepa aislada

Introducción de resultados		
Código octal 27562745		
- LYS Lysine Decarboxylase	+ ORN Ornithine Decarboxylase	- H ₂ S H ₂ S Production
+ GLU Acid from Glucose	+ MAN Acid from Mannitol	+ XYL Acid from Xylose
+ ONP ONPG	- IND Indole	+ UR Urea Hydrolysis
+ VP Voges Proskauer	+ CIT Citrate Utilization	- TDA Tryptophan Deaminase
- GEL Gelatin Liquefaction	+ MAL Malonate Utilization	- INO Acid from Inositol
+ SOR Acid from Sorbitol	+ RHA Acid from Rhamnose	+ SUC Acid from Sucrose
+ LAC Acid from Lactose	- ARA Acid from Arabinose	- ADO Acid from Adonitol
+ RAF Acid from Raffinose	- SAL Acid from Salicin	+ ARG Arginine Dihydrolase

Fuente: Elaboración propia mediante software Microgen ID versión 2.0.8.33

Figura 2. Resultado obtenido del microorganismo en estudio en las galerías de identificación del sistema GN-ID panel A y B

GN-ID A+B PANEL
REPORT FORM

Lab. No. ID-049122	Specimen Type: Lim356122 Agar Macconkey
	Date: 25/08/22

Well Number				GN A wells												GN B wells											
Reaction	Oxidase	Motility	Nitrate	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
				Lysine	Ornithine	H2S	Glucose	Mannitol	Xylose	ONPG	Indole	Urease	V.P.	Citrate	TDA	Gelatine	Malonate	Inositol	Sorbitol	Rhamnose	Sucrose	Lactose	Arabinose	Adonitol	Raffinose	Salicin	Arginine
Result				+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+
Reaction index	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1
Sum of positive Reactions	N/A			2			7			5			6			2			7			4			5		

Octal Code: 27562745

Final Identification: Enterobacter cloacae

El cálculo de probabilidades de una cepa aislada desconocida se realiza (teorema binomial) para cada especie de la base de datos, ver Figura 3.

$$A/100 * (1 - B/100) * C/100 = \text{probabilidad}$$

Figura 3. Grado de diferenciación de cada opción de identificación con respecto a las otras opciones.

Análisis de identificación					
	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Enterobacter dissolvens</i>	<i>Enteric Gp69</i>	<i>Enterobacter amnigenus</i> bgp	1 <i>Enterobacter hormaechei</i>
Opción de ID seleccionada	Si	No	No	No	No
Probabilidad	1/18,607	<1/10,000,000	<1/10,000,000	<1/10,000,000	<1/10,000,000
Porcentaje de probabilidad	100%	<0.01%	<0.01%	<0.01%	<0.01%
Similitud	0.03%	<0.01%	<0.01%	<0.01%	<0.01%
Cepa aislada humana	Si	No	No	Si	No
Pruebas contrarias					
Pruebas 1		ARA (99.9%)	ARA (99.9%)	ARA (99.9%)	ARA (99.9%)
Pruebas 2	ARA (99.99%)	SAL (99.9%)	SAL (99.9%)	UR (0.1%)	SOR (0.1%)
Pruebas 3		LAC (0.1%)	UR (0.1%)	SOR (9%)	RAF (0.1%)
Pruebas adicionales	si	Si	Si	Si	Si
Acid from Dulcitol	15%	0.1%	99.9%	0.1%	87%
Acid from Melibiose	90%	99.9%	99.9%	99.9%	0.1%
Mobility (37C)	95%	0.1%	99.9%	92%	52%
Esculin Hydrolysis	30%	99.9%	99.9%	91%	0.1%
Acid from Glycerol	40%	0.1%	0.1%	0.1%	4%
Comentarios adicionales		18			16
16. Anteriormente grupo entérico 75.J. Clin. Microbiol. (1989) 27: 2046-2049					
18. Anteriormente <i>Erwinia dissolvens</i> . J. Clin. Microbiol. (1986) 23: 1114-1120					

Fuente: Elaboración propia mediante software Microgen ID versión 2.0.8.33

Discusión: La presencia de *Enterobacter cloacae* en un antimicrobiano nos indica la capacidad que tiene este microorganismo a sobrevivir a dicho agente y es debido a que ha cambiado su material genético, por lo que se vuelve de interés farmacéutico el estudiarlo a nivel de biología molecular, ya que de esta forma se pueden conocer los metabolitos generados por estos microorganismos. Si bien esta matriz farmacéutica tiene un antimicrobiano también cuenta con un agente bloqueador de beta lactamasas, que no permite que los microorganismos sobrevivan a los antimicrobianos.

Para poder tener un panorama más amplio del impacto que pueda generar este aislamiento de *Enterobacter cloacae*, es necesario evaluar la estabilidad de la matriz farmacéutica y verificar a lo largo de su vida útil cómo impacta este hallazgo, y así, verificar si este microorganismo es capaz de degradar un antimicrobiano a través de la valoración de los diferentes principios activos presentes en esta.

En la investigación se tuvo como limitante, para poder ampliar y reforzar el estudio, la falta de capacidad instalada para evaluar pruebas de resistencia a los diferentes tipos de antimicrobianos que siguen distintos mecanismos de acción, con el fin de verificar el impacto en la RAM que este aislamiento pueda significar. Esto debido a que se ha aislado un microorganismo de una matriz que cuenta con una mezcla de fármacos que están destinados a bloquear la capacidad de resistencia de los microorganismos. También se ha tenido limitación para realizar pruebas a nivel genético y determinar cuáles son las causas del mecanismo de defensa que presenta la bacteria aislada.

Con esta investigación se ha logrado ampliar el cepario de microorganismos salvajes con el que cuenta el laboratorio de microbiología de la DNM, el cual se va expandiendo con los diferentes aislamientos obtenidos y con los cuales se puede realizar a futuro una investigación de Resistencia Antimicrobiana (RAM), que pueden presentar a diferentes productos farmacéuticos destinados a la eliminación de bacterias. Esta creación de ceparios podría utilizarse como plan general en la creación de una serie de algoritmos que permitan enfrentar a este tipo de microorganismos en situaciones de urgencias sanitarias y a la vez, tener bien establecida la causa raíz de los diferentes fenómenos que conllevan a la generación de microorganismos resistentes a los antimicrobianos.

De comprobar la resistencia a múltiples antimicrobianos podríamos llegar a clasificar a *Enterobacter cloacae* como una nueva súper bacteria, teniendo consecuencias graves en los esquemas de tratamientos antimicrobianos en los sistemas de salud.

Una de las aplicaciones principales para las que se puede utilizar el presente estudio es para evitar recomendar o administrar mezclas de amoxicilina y ácido clavulánico a pacientes de los que se tengan comprobados cuadros clínicos de infección por *Enterobacter cloacae*.

Conclusión

En la prueba de pureza microbiológica de microorganismos específicos de una matriz farmacéutica que contiene agentes antimicrobianos, se aisló *Enterobacter cloacae*, microorganismo oportunista que es capaz de poblar el intestino humano y causar enfermedades infecciosas.

Para el análisis de productos farmacéuticos que contienen agentes antimicrobianos, no se puede dar por hecho que están exentos de contaminación. En el presente estudio se puede demostrar que sí pueden contaminarse por diferentes motivos, pero lo importante es la capacidad que tiene el analista para poder detectarlos y evidenciarlos, la capacidad de poder neutralizar el efecto antimicrobiano por los diferentes métodos que existen, como la utilización de sustancias inhibidoras o la realización de diluciones seriadas, que para este estudio se optó por los dos métodos.

Se recomienda para los laboratorios fabricantes de productos antimicrobianos realizar evaluaciones microbiológicas a todas las materias primas involucradas en la fabricación de estos productos, así como realizar todos los controles de calidad, tanto a materias primas como producto terminado, utilizando las diferentes formas de inactivación de los agentes antimicrobianos.

Referencias bibliográficas

1. García, C. (2018). Resistencia antimicrobiana. *DIAGNOSTICO*, 57(2) 79-81. <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v57i2.81>
2. Silva, F. y Martínez, P. (2018). Complejo *Enterobacter cloacae*. *Revista chilena de infectología*, 35, 2. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000300297>
3. Organización Mundial para la Salud [OMS] (2021): Resistencia a los antimicrobianos.
4. Navarro F., Calvo J., Cantón R., Fernández F., Mirelis B. (2011) Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29, 524-534. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.011>
5. Farmacopea de los Estados Unidos de América [USP], 2022. ÓPTIMAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO MICROBIOLÓGICO, 1117.
6. Farmacopea de los Estados Unidos de América [USP], 2022. Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Microorganismos Específicos, 62.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos [FEUM] (2021). Pruebas para microorganismos específicos: *Escherichia coli*.
8. Farmacopea Europea [Ph. Eur.], 2022. Examen Microbiológico de Productos no Estériles (prueba para microorganismos específicos) 2.6.13
9. Farmacopea Británica, [BP], (2022) Examinación microbiológica de productos no estériles.
10. Farmacopea Británica, (2022) Propiedades promotoras del crecimiento e inhibitorias de los medios, idoneidad de la prueba y controles negativos.
11. Microgen Bioproducts Ltd (2009). Microgen GnA+B ID instructions for use. <https://www.kemitekskimya.com.tr/files/101200b4084682.pdf>
12. Microgen Bioproducts Ltd (2009). Gram Negative Bacillus Training Manual. <https://www.kemitekskimya.com.tr/files/101200b4084682.pdf>
13. Merck Millipore, (2021). MacConkey Broth acc. harm. EP/USP/JP ficha técnica. https://www.merckmillipore.com/GT/es/product/MacCONKEY-broth,MDA_CHEM-105396?referrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F#anchor_DS

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

Génesis Ramírez Ramírez¹, Monserrat Madrigal de la Selva², Jorge Andrés Pacheco Molina³, Juan José Mora Román⁴

¹Licenciada en Farmacia, Departamento de Asuntos Regulatorios,

²Licenciada en Farmacia, Departamento de Asuntos Regulatorios

³Doctor en Farmacia, Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, San José, Costa Rica.

⁴Máster en Bioquímica, Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, San José, Costa Rica.

Laboratorios Stein S.A., Cartago, San José

✉ 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.

País	Legislación, reglamento o material complementario emitido por la autoridad reguladora
Costa Rica	Guía para realizar el trámite de notificación del primer lote de comercialización de medicamentos (Unidad de Normalización y Control, 2019)
El Salvador	Decreto N° 34: Reglamento Especial para el Reconocimiento de Registros Sanitarios Extranjeros (Ministerio de Salud, 2013)
Guatemala	Acuerdo Gubernativo N° 712-99: Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines (Presidente de la República, 1999) Norma Técnica 36-2010: Vigilancia de Mercado de Productos Farmacéuticos y Afines (Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos, 2010) Solicitud de Renovación del Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos (F-AS-f-05, versión 14-2021) (Unidad de Autorizaciones Sanitarias, 2021a) Solicitud de Modificaciones al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (F-AS-f-09, versión 18-2021) (Unidad de Autorizaciones Sanitarias, 2021b) Solicitud de Registro Sanitario de Referencia de Productos Farmacéuticos (F-AS-t-04, versión 21-2022) (Unidad de Autorizaciones Sanitarias, 2022)
Panamá	Ley 1 de 10 de enero de 2001: Sobre Medicamentos y otros Productos para la Salud Humana (Asamblea Legislativa, 2001) 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 ¹	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 ²	Sí	No aplica	No aplica

¹Incluye firma del apoderado responsable del país importador.

²Se 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	Si	Si ¹	Si	Si	Si	Si
Poderes que acrediten representación legal y/o técnica otorgada por el titular a las personas naturales o jurídicas según legislación del país ²	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Certificado de Producto Farmacéutico o CPP tipo Organización Mundial de la Salud (OMS), original o fotocopia autenticada ³	Si	Si	Si ⁴	Si	Si	Si
Certificado de Libre Venta o CLV (se presenta cuando no se emite el CPP) ⁵	Si	Si	Si ⁶	Si	Si	Si
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 ^{7,8}	Si	Si	Si ⁴	Si	Si	Si
Contrato de fabricación o el extracto relativo al contrato de fabricación ⁹	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Fórmula cuali-cuantitativa completa por unidad de dosis ¹⁰	Si	Si ¹¹	Si	Si	Si	Si
Monografía del producto, fundamentada en literatura oficial ¹²	Si	Si	Si	Si	Si	Si ¹³
Métodos de análisis conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008a)	Si ¹¹	Si ¹⁴	Si	Si ¹⁴	Si ¹⁴	Si
Validación analítica conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008b)	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008a)	Si	Si	Si ¹⁵	Si	Si	Si
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)	Si	Si	Si	Si	Si	Si

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

¹Incluye firma del apoderado responsable del país importador.

²Original o fotocopia autenticada.

³Para 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.

⁴Debe ser el original.

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

⁶Se 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.

⁷Original legalizado o copia autenticada.

⁸Se 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.

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

¹⁰Original 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.

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

¹²Debe 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).

¹³Exige 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).

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

¹⁵Firmado y sellado por el profesional responsable.

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

¹⁷Se 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.

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

¹⁹Cada 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.

²⁰Se solicitan al inicio del proceso.

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

²²Se 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 ¹	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 ²	Sí	Sí ³	Sí	Sí	Sí	Sí
CPP tipo OMS, original o fotocopia autenticada ⁴	Sí	Sí	Sí ⁵	Sí	Sí	Sí
CLV (se presenta CLV cuando no se emite el CPP) ⁶	Sí	Sí	Sí ⁷	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 ⁸	Sí ^{9,10}	Sí ^{9,11}	Sí ^{9,10}	Sí ^{9,10}	Sí ^{9,10}	Sí ^{9,11}
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) ¹²	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 ¹³	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí ¹⁵
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 dosis¹⁴	Si	Si^{15,16}	Si	No	Si	Si¹⁷
Especificaciones organolépticas, físicas, químicas, biológicas y microbiológicas del producto terminado, conforme al RTCA vigente (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2008a)	Si	Si¹⁷	Si¹⁸	No	Si	Si¹⁷
Poderes que acrediten representación legal y/o técnica otorgada por el titular a las personas naturales o jurídicas, según legislación del país¹⁹	Si¹⁶	Si	Si²⁰	Si¹⁸	Si	Si¹⁶
Contrato de fabricación o el extracto relativo al contrato de fabricación²¹	Si	Si	Si	No	Si	Si

¹ Incluye firma del apoderado responsable del país importador.

² Si es emitida en el extranjero debe ser legalizada.

³ Puede ser firmada también por el apoderado responsable del país importador.

⁴ 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.

⁵ Debe ser solamente original.

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

⁷ 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.

⁸ Debe ser original legalizado o fotocopia autenticada.

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

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

¹¹ 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.

¹² 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.

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

¹⁴ 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.

¹⁵ Se presenta en renovación con o sin cambios.

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

¹⁷ Aplica según el cambio post-registro solicitado.

¹⁸ Firmado y sellado por el profesional responsable.

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

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

²¹ 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 la 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>

Impacto de la inequidad de género en la Resistencia Antimicrobiana

Diferentes características biológicas y fisiológicas de personas como cromosomas, hormonas y órganos reproductivos



Características de mujeres, hombres, niñas y niños socialmente construidas, esto incluye normas, comportamientos y roles asociados a ser mujer, hombre, niña o niño, así como las relaciones entre sí

Áreas y roles en las que la inequidad de género puede perjudicar más a las mujeres por aumento de RAM



Fuente: Juliette M C Gautron, Giada Tu Thanh, Violet Barasa, Giovanna Voltolina, Using intersectionality to study gender and antimicrobial resistance in low- and middle-income countries, Health Policy and Planning, Volume 38, Issue 9, November 2023, Pages 1017–1032, <https://doi.org/10.1093/heapol/czad054>

Consideraciones clave y etapas en el desarrollo de ensayos clínicos con dispositivos médicos: Enfoque Regulatorio

Rafael Ramírez¹, Milagro López¹, Wendy Villalta²

¹Unidad de Investigación Clínica

²Centro Nacional de Tecnovigilancia

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Enfoque regulatorio

Recibido:

15 de noviembre de 2023

Aceptado:

15 de febrero de 2024

Publicado:

01 de julio de 2024

Resumen

Tradicionalmente, los ensayos clínicos han estado enfocados en la investigación de nuevos medicamentos, lo que se refleja en una mayor cantidad de información disponible al respecto en la bibliografía, en comparación de la que se dispone para los ensayos clínicos de dispositivos médicos. Este artículo aborda las definiciones esenciales para comprender, a profundidad, los ensayos con dispositivos médicos. Se exploran sus características generales, se detallan los criterios técnicos y las etapas de los estudios, y se destacan las diferencias clave en comparación con los ensayos de medicamentos. Esto, reflejando la perspectiva de la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM), como agencia reguladora de El Salvador, en relación con este tipo de ensayos, junto con una descripción de las bases legales y normativas, tanto locales como internacionales, que respaldan la labor regulatoria.

Palabras clave: Ensayo Clínico, Dispositivos Médicos, Desarrollo de Dispositivos Médicos, Desarrollo de Medicamentos.

Introducción

El desarrollo de nuevos productos, tanto farmacéuticos como de dispositivos médicos, se realiza de forma progresiva, desde la síntesis de una nueva molécula o el diseño de un dispositivo, hasta su etapa de comercialización al público en general.

Este es un proceso generalmente lento que puede durar años, y que pasa por estudios preclínicos, los cuales brindan información previa sobre el producto de investigación. En el caso de los medicamentos, se busca información sobre farmacocinética, farmacodinamia, toxicidad, estabilidad, etc., mientras que para dispositivos médicos se realizan pruebas de rendimiento o funcionamiento en modelos animales, modelos matemáticos, pruebas en órganos o tejidos en laboratorio y se realizan mediciones de especificaciones técnicas de acuerdo al tipo de dispositivo investigado. La información recopilada en la etapa preclínica respalda la ejecución de un ensayo clínico.

Los ensayos clínicos son estudios indispensables en el desarrollo de nuevos productos aplicados a los seres humanos, debido a que permiten verificar que la seguridad y efectividad del nuevo producto no ponga en un riesgo inaceptable la salud de las personas. Siempre se debe buscar que el beneficio de utilizar el producto sea mayor que el riesgo que supone utilizarlo.

Un ensayo clínico es un tipo de investigación que estudia nuevas pruebas y tratamientos intervencionistas, y evalúa los efectos en la salud humana. Las personas participan de manera voluntaria en los ensayos clínicos que prueban intervenciones médicas incluyendo medicamentos, células y otros productos biológicos, procedimientos quirúrgicos y radiológicos, dispositivos, tratamientos conductuales y de atención preventiva (WHO, 2023a).

Si bien a lo largo de la historia se han desarrollado ensayos clínicos, principalmente sobre nuevos productos farmacéuticos, en las últimas décadas se han vuelto necesarios, cada vez más, los ensayos clínicos de dispositivos médicos. Esto es explicable debido al desarrollo tecnológico del último siglo y la innegable necesidad de los dispositivos médicos en el cuidado de la salud.

Se vuelve importante, por tanto, conocer qué es un dispositivo médico y cómo se diferencian de los medicamentos, para abordar las necesidades y particularidades de ensayos clínicos que estudian los dispositivos médicos, tanto en su ejecución, como en los aspectos regulatorios a los cuáles se encuentran sometidos.

Criterios técnicos de ensayos clínicos de dispositivos médicos.

Antes de abordar los aspectos particulares de los ensayos clínicos de dispositivos médicos, es necesario definir qué son. Un dispositivo médico es cualquier instrumento, aparato, implemento, máquina, implante, reactivo para uso in vitro, software, material u otro artículo similar o relacionado destinado por el fabricante para ser utilizados, solo o en combinación, en seres humanos, y que no logran su acción principal prevista por medios farmacológicos, inmunológicos o metabólicos, en o sobre el cuerpo humano para uno o más propósitos médicos específicos, que incluyen: diagnóstico, prevención, monitoreo, tratamiento o alivio de enfermedades, entre otros (WHO, 2017).

Al ser una definición tan amplia, un factor importante que influye tanto en los criterios de evaluación de los ensayos clínicos, como de los posteriores requisitos regulatorios si llegan a ser comercializados, es la clasificación de riesgo de un dispositivo médico. Esta clasificación se basa en el peligro potencial que podría tener el dispositivo para el paciente, tomando características como la finalidad prevista de uso, grado de invasividad (si tiene), liberación de energía, la duración de contacto con el cuerpo y cualquier riesgo potencial de su uso; así, se determina una clasificación final en el rango de Clase A, que representa el menor riesgo, hasta la Clase D como el mayor riesgo (GHTF, 2012).

Como es de esperar para los dispositivos con una clasificación de riesgo Clase A, lo más común es que no sea necesario realizar pruebas en humanos y desarrollar un ensayo clínico, por su bajo riesgo asociado. Sin embargo, para dispositivos de mayor amenaza es muy probable que sea indispensable evaluar su seguridad mediante ensayos clínicos, dependiendo de las características propias de cada dispositivo y su combinación de uso con otras tecnologías.

Si se determina la necesidad de un ensayo clínico, se deberá generar los llamados “documentos esenciales”, que son los que permiten una correcta evaluación del desarrollo del ensayo y de los datos generados en este (ICH, 2016). Algunos de los principales se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Documentación general para evaluar ensayos clínicos.

Documento	Descripción
Protocolo	Documento que establece la justificación, objetivos, diseño y análisis pre especificados, metodología, organización, seguimiento, realización y mantenimiento de registros de la investigación clínica
Manual de Investigador	Recopilación de la información clínica y no clínica actual relevante sobre los dispositivos médicos en investigación.
Consentimiento Informado	Proceso mediante el cual un individuo confirma voluntariamente su decisión de participar en una investigación clínica en particular, mediante un documento firmado, después de haber sido informado de todos los aspectos relevantes para tomar la decisión de participar.
Etiquetado	Los productos de la investigación deben ser etiquetados de tal forma que indiquen que su uso no es comercial, sino sólo para el estudio, así como, información que sirva para su trazabilidad, condiciones de almacenamiento y transporte.
Plan de disposición final	Se detalla que al finalizar el estudio los productos serán retornados o destruidos, manteniendo la contabilidad de los productos utilizados.
Mantenimiento y calibración	Se verifica bitácora de mantenimientos y calibración de los equipos utilizados en la investigación clínica.
Informe y plan de gestión de riesgos	En los informes se identifica, documenta y comunica los riesgos potenciales sobre el producto de investigación. En el plan de gestión se indica como prevenir o minimizar los riesgos, la probabilidad de ocurrencia y el daño que podrían causar. Para los dispositivos médicos se toma de referencia la ISO 14971 "Dispositivos médicos — Aplicación de la gestión de riesgos a los dispositivos médicos".

Fuente: Elaboración propia a partir de ISO 14155 (ISO, 2020)

Estos documentos son comunes para todos los ensayos clínicos, pero en el desarrollo de aquellos que investigan dispositivos médicos, también se vuelve necesario otra información particular que depende de la naturaleza y riesgo del dispositivo. Ejemplos de estos requerimientos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Documentación técnica para evaluar ensayos clínicos de dispositivos médicos.

Documento	Descripción
Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o Declaración de Conformidad	Indica el cumplimiento con las buenas prácticas de manufactura asegurando todas las etapas del proceso de construcción del dispositivo. Si no se posee el certificado, se solicita una declaración de conformidad que detalla las normativas o estándares implementados en el diseño, construcción y acondicionamiento.
Documentación técnica	Documentos proporcionados por el fabricante que indican el uso correcto del dispositivo e información sobre el diseño y funcionamiento de este.
Informe de pruebas	Reportes de las pruebas de laboratorio que verifican el funcionamiento y la seguridad de los materiales del producto de investigación. Dependen del tipo de dispositivo.
Reportes y/o certificados de esterilidad (cuando aplique)	Información de validación del método de esterilización para los dispositivos que serán utilizados en el estudio, detallando el proceso y resultados, así como el certificado que evidencia que el producto cumplió con los parámetros del proceso.
Estudios de biocompatibilidad	Información de la biocompatibilidad del dispositivo médico, depende de la naturaleza de este y se toma de referencia la ISO 10993 "Evaluación biológica de productos sanitarios".

Fuente: Elaboración propia a partir de ISO 14155 (ISO, 2020)

Toda esta información permite verificar que la investigación se lleve a cabo, en todo su desarrollo, de forma segura para los participantes, tanto por la metodología a implementar como por la calidad técnica de los dispositivos médicos a investigar. Toda esta información permite verificar que la investigación se lleve a cabo, en todo su desarrollo, de forma segura para los participantes, tanto por la metodología a implementar como por la calidad técnica de los dispositivos médicos a investigar.

Etapas de Desarrollo de los Ensayos Clínicos de Dispositivos Médicos

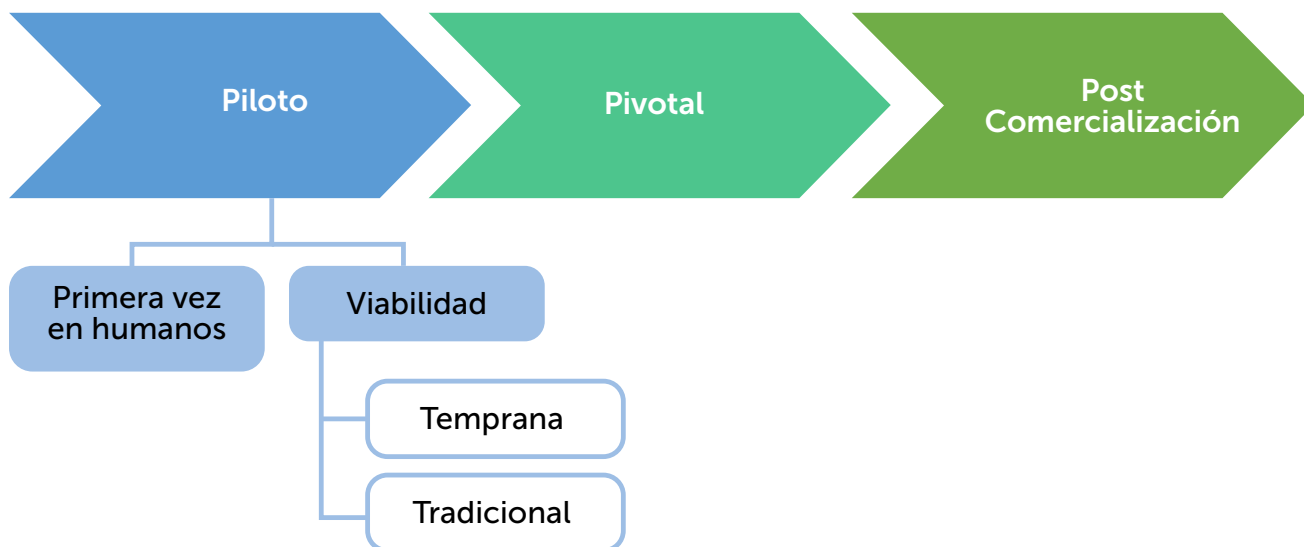
El desarrollo de ensayos clínicos está influenciado por diferentes factores, incluido el tipo de producto de investigación, lo que conlleva diferencias metodológicas entre el estudio de medicamentos con el de dispositivos médicos.

El objetivo principal de los ensayos clínicos con medicamentos en investigación es evaluar la seguridad y la eficacia de estos (AEMPS, 2019). Los ensayos clínicos que estudian nuevos fármacos se dividen en cuatro fases, siendo las tres primeras necesarias para alcanzar la comercialización (Kerzberg, 2008). Se resume la clasificación con sus características principales en la Figura 1.

Figura 1. Fases de ensayos clínicos de medicamentos

Fuente: Elaboración propia

Por otra parte, los ensayos clínicos de dispositivos médicos son esenciales para garantizar la seguridad, efectividad y desempeño clínico antes de su comercialización. Estos ensayos se dividen en tres etapas (ISO, 2020), cada una con objetivos y características específicas, como se muestran en la Figura 2. No todos los dispositivos tienen que pasar por todas las etapas, ya que dependerá de factores como los resultados preclínicos, la innovación e intención de uso clínico del dispositivo, así como su diseño (FDA, 2013).

Figura 2. Etapa de ensayos clínicos en dispositivos médicos.

Fuente: Elaboración propia

La primera etapa, que se conoce como la etapa piloto, es un estudio exploratorio que se realiza con pocos participantes. Está destinada a obtener datos preliminares sobre el diseño y desarrollo del dispositivo médico y apoyarse en los resultados para realizar ajustes y mejoras necesarias. No están enfocados en comprobar una hipótesis ni datos estadísticos, se busca información general sobre la seguridad y funcionamiento. Se utilizan cuando es necesaria más información que los estudios preclínicos ya no pueden proporcionar, y es en esta etapa en la que se desarrollan los estudios denominados primera vez en humanos, así como los de viabilidad.

Los estudios de viabilidad se pueden clasificar en etapas conocidas como de viabilidad temprana o de viabilidad tradicional. En la viabilidad temprana se evalúa el concepto del diseño, para obtener los primeros resultados sobre la seguridad clínica y funcionamiento, así como posibles mejoras que se puedan hacer en el dispositivo, ya que aún no se tiene un diseño final, generalmente se realizan con menos de 10 sujetos (FDA, 2013). Mientras que, los de viabilidad tradicional, se ejecutan con más sujetos, aproximadamente entre 20 a 30 (Santarelli, 2018), y se desarrollan cuando ya se tiene un diseño finalizado (o muy cercano a este) del dispositivo, al mismo tiempo que se tiene mucha más información preclínica que en los de viabilidad temprana, de esta manera, se evalúa de forma más realista el funcionamiento clínico y de seguridad.

La segunda etapa se denomina etapa pivotal. Esta debe realizarse con una muestra que estadísticamente sea representativa a la población a la que el dispositivo está destinado, generalmente son de aproximadamente de 100 participantes (Santarelli, 2018), por lo que ya participa una mayor cantidad de sujetos en comparación a la etapa piloto. Se desarrolla un estudio confirmatorio para tener datos definitivos sobre la seguridad y efectividad, y, por tanto, sí es necesario realizarla con una hipótesis establecida y métodos estadísticos que den fiabilidad a los resultados. Por esta razón, los estudios desarrollados en esta etapa son los necesarios para que un producto de investigación obtenga una autorización de comercialización.

Por último, la tercera etapa es la de post comercialización análoga a la fase IV para medicamentos. Se realiza cuando ya el dispositivo se encuentra comercialmente disponible. Tiene por objetivo agregar investigaciones que determinen el rendimiento clínico, seguridad y efectividad del dispositivo médico en una cantidad mucho más grande de participantes. Como parte de este seguimiento, se mantiene la vigilancia a los efectos adversos, los cuáles, a diferencia de los medicamentos, tienen naturalezas más diversas. El diseño y/o funcionamiento del dispositivo afecta la categoría de los eventos adversos, ya que pueden ser afectados por un inadecuado mantenimiento o la falta de este, así como también, por errores asociados al uso o aplicaciones incorrectas del dispositivo por parte de los usuarios (Parvizi N, 2014).

Diferencias entre los ensayos clínicos de dispositivos médicos y los de medicamentos

A pesar que el propósito de los ensayos clínicos es el mismo: verificar la seguridad y eficacia del producto de investigación en los seres humanos, existen diferencias en la ejecución de los ensayos de medicamentos con los de dispositivos médicos, debido a la naturaleza de cada uno de ellos. Algunas de las principales diferencias son:

1. Naturaleza de los ensayos clínicos. Los ensayos clínicos controlados aleatorizados se consideran el estándar de oro en investigación clínica de medicamentos, sin embargo, para el caso de algunos dispositivos médicos, realizarlos se vuelve impráctico o antiético. Esto se puede ejemplificar en el caso de los dispositivos implantables, en los cuáles no sería posible desarrollar un estudio con control o tratamientos simulados, ya que el riesgo que se sometería a los participantes superaría con creces el beneficio (Saha, 1988).

2. Alcance del ensayo. A diferencia de los medicamentos, en el estudio de dispositivos médicos no siempre es necesario realizar ensayos clínicos de gran tamaño. En muchos casos, la información clínica se utiliza principalmente para confirmar estudios teóricos extensos, pruebas en animales y modelos matemáticos. Estos estudios previos son los que proporcionan la principal evidencia de seguridad y efectividad del dispositivo (Faris, 2017).

3. Fuente primaria de valoración. Los ensayos clínicos no siempre son la fuente primaria de información sobre la seguridad y efectividad de un dispositivo médico. Dada la diversidad en la naturaleza y aplicaciones de los dispositivos, en ocasiones, los aspectos técnicos respaldados por modelos matemáticos robustos y validados en estudios no clínicos, pueden ser más relevantes. Por ejemplo, un marcapasos diseñado para ser utilizado en resonancias magnéticas (MRI) podría centrarse en estudios que validen esa función específica, en lugar de repetir ensayos sobre su seguridad y eficacia general (Faris, 2017).

4. Tiempo de autorización para comercialización. El proceso de autorización para la comercialización de dispositivos médicos suele ser más corto que para medicamentos. Mientras que un medicamento puede tardar en promedio 12 años en ser autorizado, un dispositivo médico puede obtener la autorización en un rango de 3 a 7 años (Van Norman G, 2016).

5. Etapas vs. Fases. A diferencia de los medicamentos, donde los ensayos clínicos se dividen en fases, los ensayos clínicos de dispositivos médicos se dividen en etapas. Esta distinción refleja las diferencias en la naturaleza y el propósito de los ensayos entre estos dos tipos de productos.

6. Efecto de la técnica y/o procedimiento. La implementación y el uso efectivo de un dispositivo médico a menudo dependen de la habilidad y experiencia del personal de salud que lo utilice. Esto se traduce en que la técnica y/o el procedimiento puede influir significativamente en los resultados del mismo (Parvizi N, 2014), factor que no existe en el estudio de medicamentos.

7. Modificaciones en el diseño. Los dispositivos médicos pueden sufrir modificaciones en su diseño a lo largo del tiempo. Se requiere de un análisis cuidadoso ya que el efecto de estos cambios en la relación riesgo-beneficio, pueden afectar la seguridad y eficacia del dispositivo (Parvizi N, 2014).

8. Tiempo de la evaluación. El momento en que se realiza un ensayo clínico para un dispositivo médico es crucial. Es importante que, el prototipo del dispositivo médico a estudiar se encuentre lo suficientemente desarrollado para que al evaluarlo en su etapa de estudio correspondiente, refleje fielmente su funcionamiento y resultados, así como también, permitir el tiempo suficiente para que el personal que lo utilizará adquiera la experiencia y conocimientos requeridos. De realizarlo muy pronto, se corre el riesgo de que los resultados no sean los esperados y sean atribuidos al dispositivo, cuando realmente falte desarrollar aún más el diseño, el procedimiento de aplicación, o se requiera mayor experticia en el uso (Neugebauer, 2017).

9. Monitoreo de eventos adversos en dispositivos médicos vs. medicamentos. Los dispositivos médicos presentan desafíos únicos en cuanto a eventos adversos en comparación con los medicamentos. Estos eventos pueden surgir de defectos en diseño, fallos de fabricación, desgaste prolongado o errores del usuario. A diferencia de los medicamentos, donde los eventos adversos suelen estar relacionados con efectos farmacológicos o variaciones individuales, los dispositivos tienen una variedad mucho mayor y se innovan con más frecuencia. Estas diferencias requieren estrategias específicas tanto en la fase previa a la comercialización como en la vigilancia posterior a la misma (Parvizi N, 2014). Por ejemplo, en el análisis de causalidad de los eventos adversos, los asociados a dispositivos médicos se evalúan no solo en relación con el propio dispositivo, sino con el procedimiento en el que se utilizan (Medical Device Coordination Group., 2022).

Guías, estándares y normas internacionales

La principal función de la autoridad reguladora en relación a los ensayos clínicos es la fiscalización de estos, verificando que los ensayos clínicos se ejecuten con riguroso cumplimiento a lo establecido y autorizado en el protocolo de investigación, y que se registran de acuerdo a las buenas prácticas de documentación emitidas por la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2016) y que, además, se desarrollan bajo una conducta

ética enmarcada en la Declaración de Helsinki (AMM, 2015), así como con la norma de Buenas Prácticas Clínicas.

La norma sobre Buenas Prácticas Clínicas E6 R2 (BPC), es un proceso que establece e integra estándares de calidad científica y ética para el diseño, conducción, recolección y reporte de investigaciones clínicas que incluye la participación de sujetos humanos, detallando el papel que deben tener las partes involucradas en el desarrollo del mismo (ICH, 2016). La BPC es por excelencia, el fundamento sobre el cual debe realizarse cualquier investigación científica que esté relacionada con sujetos humanos.

Existe un estándar que es específico para investigaciones en dispositivos médicos, la ISO 14155: 2020 Investigaciones Clínicas de Dispositivos Médicos para sujetos humanos (ISO, 2020). Esta aborda consideraciones de éticas, protocolo y cuál debe ser su contenido, la justificación para el diseño de un ensayo clínico, planes de monitoreo, etiquetado de los dispositivos médicos en investigación, el comité de monitoreo de datos, manual del investigador y la gestión de riesgos de un dispositivo en investigación, donde se tomen en cuenta los riesgos detectados por el fabricante por uso o mal uso del dispositivo médico en investigación.

La gestión de riesgos es tan importante que existe un estándar específico para ello, la ISO 14971: Dispositivos médicos/productos sanitarios (MD) - Aplicación de la gestión del riesgo a los MD, aplicable a todo el ciclo de vida de un dispositivo médico, desde la concepción inicial hasta la retirada del servicio y el desecho final del mismo (ISO, 2019). Los documentos aquí mencionados son parte de la bibliografía internacional que corresponde al desarrollo de ensayos clínicos con dispositivos médicos como productos de investigación, estos son tomados como referencias para las decisiones regulatorias nacionales, de tal forma que todas las evaluaciones sean realizadas bajo la misma perspectiva, tomando en cuenta la naturaleza y clasificación de riesgo del dispositivo médico.

Generalidades del contexto nacional

Además de las directrices internacionales, la evaluación de ensayos clínicos en territorio de El Salvador se respalda con legislación propia. Respecto a los documentos legales nacionales, se puede mencionar primero la Ley de Medicamentos, (Asamblea Legislativa - República de El Salvador, 2012), además del RTS 11.03.02:21 Dispositivos Médicos. Requisitos para la regulación sanitaria de dispositivos médicos (OSARTEC, 2023). Los esfuerzos de robustecer la legislación y documentación técnica nacional que se están realizando, obedecen al cumplimiento de lo requerido por la Organización Mundial de la Salud, en su documento WHO Global Benchmarking Tool Plus Medical Devices (GBT+Medical Devices) for Evaluation of National Regulatory System Of Medical Products (WHO, 2023b), para evaluar los sistemas de regulación nacional de los países en el mundo.

La evaluación de un ensayo clínico utilizando un dispositivo médico como producto de investigación, sigue el proceso planteado en la Figura 3, en la cual, junto con la agencia reguladora nacional, DNM, participa el Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud (CNEIS), para que, en conjunto, se autorice y se emita una opinión favorable, respectivamente, sobre la realización de un ensayo en el territorio nacional.

Figura 3. Proceso de autorización de un ensayo clínico



Fuente: Elaboración propia

La DNM, como agencia reguladora nacional de El Salvador, y basándose en las guías, normativas y leyes internacionales y nacionales mencionadas, está preparada para la fiscalización de ensayos clínicos de dispositivos médicos. De esta forma, apoya la investigación e innovación de tecnologías, permitiendo que los prototipos de dispositivos médicos desarrollados en universidades, emprendimientos o la industria sean estudiados en un marco regulatorio equitativo y bien fundamentado. Por consiguiente, se asegura la calidad y fiabilidad de los resultados obtenidos en las investigaciones clínicas, lo que posibilitará la capitalización del conocimiento generado, al mismo tiempo que, se garantiza la salud de los participantes.

Referencias bibliográficas

1. AEMPS. (01 de 07 de 2019). Ensayos clínicos con medicamentos de uso humano. Recuperado el 03 de 11 de 2023, de Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/ensayosclinicos/
2. AMM. (2015). Declaración de Helsinki de la AMM – Principios Éticos para las Investigaciones Médicas en seres humanos. Recuperado el 18 de octubre de 2023, de Asociación Mundial Médica: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
3. Asamblea Legislativa - República de El Salvador. (2012). Ley de Medicamentos. Recuperado el 18 de octubre de 2023, de Asamblea Legislativa - República de El Salvador: <http://cssp.gob.sv/wp-content/uploads/2016/05/Ley-de-Medicamentos.pdf>
4. Asamblea Legislativa - República de El Salvador. (2012). Reglamento General de la Ley de Medicamentos. Recuperado el 19 de octubre de 2023, de Asamblea Legislativa - República de El Salvador: <https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/09/REGLAMENTO-GENERAL-DE-LA-LEY-DE-MEDICAMENTOS.pdf>
5. Faris, O. &. (2017). An FDA Viewpoint on Unique Considerations for Medical-Device Clinical Trials. *New England Journal of Medicine*(14). Obtenido de <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1512592>
6. FDA, F. A. (2013). Investigational Device Exemptions (IDEs) for Early Feasibility Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human (FIH) Studies. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Obtenido de <https://www.fda.gov/media/81784/download?attachment>
7. GHTF. (2012). Principles of Medical Devices Classification. Recuperado el 11 de 2023, de <https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/gh tf/final/sg1/technical-docs/gh tf-sg1-n77-2012-principles-medical-devices-classification-121102.pdf>
8. ICH. (2016). Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2). Recuperado el 8 de octubre de 2023, de ICH: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
9. ISO. (2019). Dispositivos médicos/productos sanitarios (MD) - Aplicación de la gestión de riesgo a los MD. Recuperado el 18 de octubre de 2023, de International Standard Organization.
10. ISO. (2020). Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good Clinical Practice. Obtenido de International Standard Organization.
11. Kerzberg, E. (2008). Manual de investigaciones clínicas y farmacológicas. Rosario, Argentina: Corpus Editorial. Obtenido de <https://elibro.net/es/ereader/bibliotecaudb/67149?page=1>.
12. Medical Device Coordination Group. (Octubre de 2022). Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745. Obtenido de Comisión Europea: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/41183?locale=en>.
13. Neugebauer, E. R. (2017). Specific barriers to the conduct of randomised clinical trials on medical devices. *Trials*, 18(427). Obtenido de <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-2168-0#citeas>
14. OSARTEC. (2023). RTS 11.03.02:21 Dispositivos Médicos. Requisitos para la Regulación Sanitaria de Dispositivos Médicos.

Recuperado el 18 de octubre de 2023, de OSARTEC: <https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/09/RTS-dos-documentos23-08-2022.pdf>

15. Parvizi N, W. K. (Febrero de 2014). Regulation of medicines and medical devices: contrasts and similarities. *Clinical Medicine*, 14(1), 6-12. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5873624/pdf/clinmed-14-1-6.pdf>

16. Saha, P. S. (June de 1988). Clinical trials of medical devices and implants: ethical concerns. *EEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 7(2), 85-87. doi:10.1109/51.1982

17. Santarelli, D. (05 de Septiembre de 2018). Clinical Trials - Medical Device Trials. Obtenido de Genesis Research Services: <https://genesisresearchservices.com/clinical-trials-medical-device-trials/#>

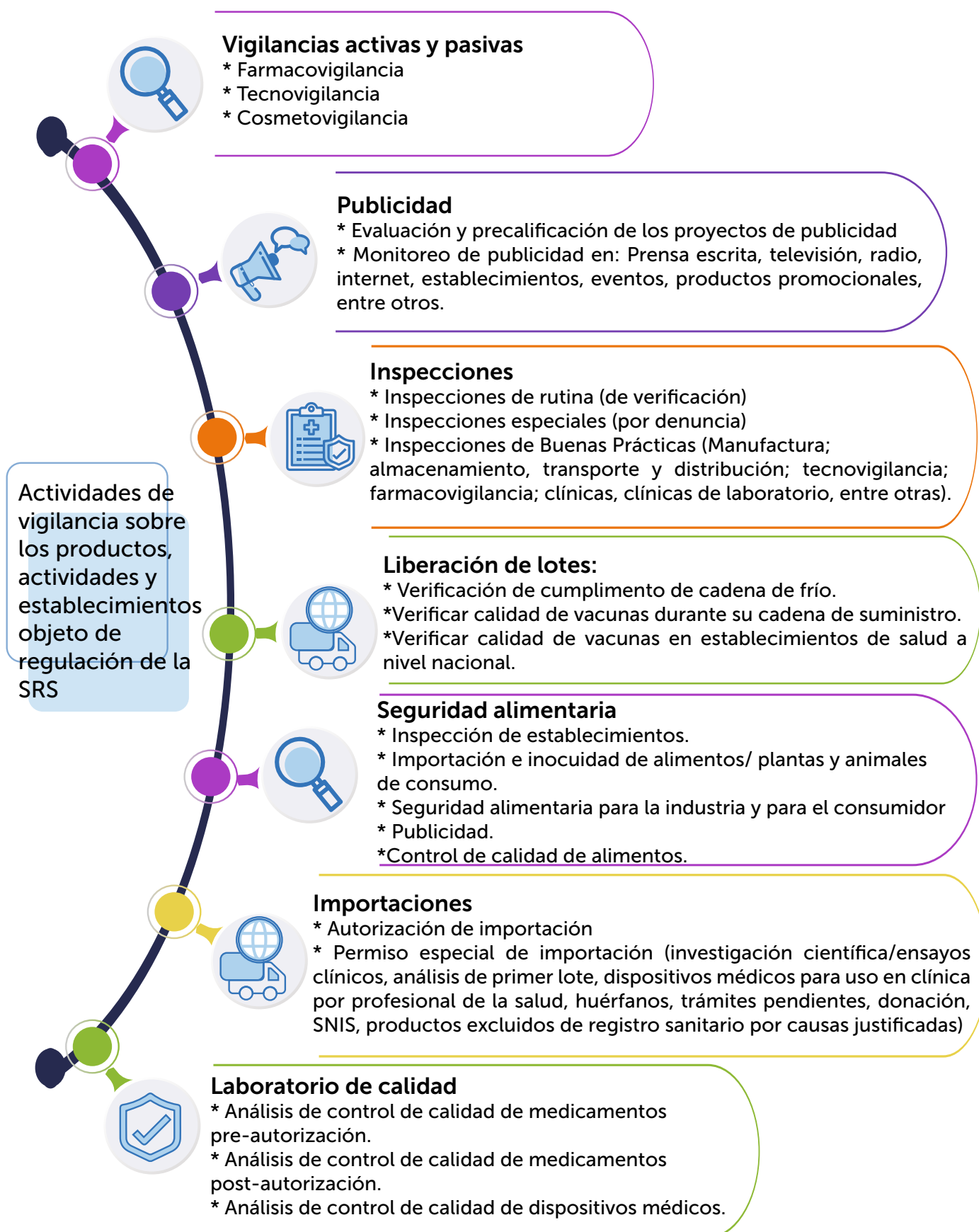
18. Van Norman G, e. a. (2016). Drugs, Devices, and the FDA: Part 2. *Journals of the American College of Cardiology*, 1(4). Obtenido de <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacbts.2016.03.009>

19. WHO. (2016). Guidance on good data and record management practices - Annex 5. Recuperado el 18 de octubre de 2023, de World Health Organization - Technical Report Series N°996: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/WHO_TRS_996_annex05.pdf

20. WHO. (2017). WHO Global Model Regulatory Framework for Medical Devices Including in Vitro Diagnostic Medical Devices. Obtenido de WHO Medical Device Technical Series: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255177/9789241512350-eng.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

21. WHO. (2023). Clinical Trials. Recuperado el 15 de noviembre de 2023, de World Health Organization: https://www.who.int/health-topics/clinical-trials#tab=tab_1

22. WHO. (2023). WHO Global Benchmarking Tool Plus Medical Devices (GBT+Medical Devices) for Evaluation of National Regulatory Systems of Medical Products. Obtenido de World Health Organization: <https://www.who.int/publications/m/item/08-GBT-MD-rev-VI-MD-ver-1-CT>



Estudios de bioequivalencia: principales metodologías para el diseño

Enrique Aragón, Luis Ayala, Stefani Campos

Unidad de Investigación Clínica

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Enfoque regulatorio

Recibido:

09 de enero de 2024

Aceptado:

09 de febrero de 2024

Publicado:

01 de julio de 2024

Resumen

El objetivo de los estudios de bioequivalencia es demostrar que dos formulaciones con el mismo principio activo poseen un perfil farmacocinético tan similar, que pueda asumirse que se comportarán de la misma forma que el producto de referencia, asegurando su equivalencia farmacológica y terapéutica, permitiendo incluso intercambiarse.

Con este artículo de enfoque regulatorio se busca proporcionar las bases generales sobre los tipos de diseño de los estudios de bioequivalencia, así como sus ventajas y limitaciones.

En El Salvador, el ente encargado de la autorización y vigilancia de los ensayos clínicos y los establecimientos donde se ejecutan, es la Dirección Nacional de Medicamentos.

Palabras clave: Bioequivalencia, diseño, sujetos sanos, medicamento de prueba y medicamento de referencia, medicamento genérico.

Introducción

La proporción de disponibilidad de un fármaco en su sitio de acción se conoce como biodisponibilidad (Villar, 2012).

La bioequivalencia es la ausencia de diferencias significativas en la biodisponibilidad de un fármaco

posterior a su dosificación, en comparación con su producto de referencia, esto permite justificar el no realizar nuevos ensayos clínicos, complejos y costosos, bajo el principio de que, si se administra en un mismo sujeto una especialidad genérica y su referencia, conteniendo el mismo principio activo, su cinética de absorción y distribución en sangre deberá ser tal que su concentración en el sitio de acción sea muy semejante, y, por ende, su actividad terapéutica sea también similar.

Esto se prueba midiendo la concentración en sangre del activo a determinados intervalos, en distintos sujetos, para determinar la similaridad del comportamiento farmacocinético y establecer la bioequivalencia entre ambas formulaciones.

Por lo general, un producto se considera bioequivalente cuando el intervalo de confianza del 90 % para la C_{max} y AUC del genérico contra la referencia en datos transformados logarítmicamente está dentro del 80 %-125 % (Laosa & al, 2009).

El aporte social de este proceso radica en su potencial para facilitar el acceso a productos de calidad y la optimización de recursos del sistema de salud.

Antecedentes

La Organización Mundial de la Salud (OMS), promueve el uso de estándares internacionales para la evaluación de calidad de medicamentos, conformando comités de expertos como el Grupo de Trabajo en Bioequivalencia (GT/BE), que

desarrolla guías de consulta sobre bioequivalencia actualizadas al compás de los avances farmacéuticos y tecnológicos. Los países miembros, las adaptan según sus circunstancias particulares, o bien han sido partícipes en los grupos regionales de armonización. Dicho organismo también ha establecido pautas para la evaluación de calidad, materias primas, etiquetado, perfil toxicológico, farmacológicos e intercambiabilidad de fármacos genéricos, siendo requisito el estudio de bioequivalencia. Dados los desafíos éticos y metodológicos que suponen, así como la necesidad de utilizar personal altamente capacitado, son más costosos, por lo que su aplicación gradual es recomendable, de acuerdo a las posibilidades de cada país, así como la priorización según evaluación de riesgo sanitario (Giarovich, 1997). Así mismo, las autoridades regulatorias deberán velar porque se respeten los códigos éticos internacionales y la prevalencia de los derechos de los individuos sobre los intereses de la ciencia, además del cumplimiento de las normas de Buenas Prácticas Clínicas y Buenas Prácticas de Laboratorio para asegurar la fiabilidad y veracidad de los datos resultantes (Montpart & Martín, 2002).

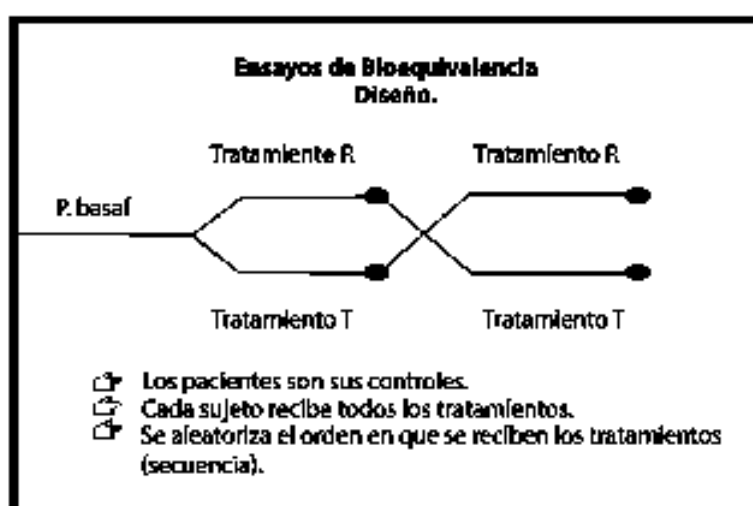
Diseños Metodológicos

Según la Disposición 5040/2006 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de Argentina (ANMAT, 2006), los estudios de bioequivalencia requieren del aporte multidisciplinario de expertos en materia regulatoria, farmacocinética y estadística. Durante el estudio, se administran dos productos: T (producto de prueba) y R (producto de referencia), de modo que los diseños comunes de estudios de bioequivalencia incluyen diseños paralelos y cruzados.

En un estudio de bioequivalencia una vez planteado el objetivo, se debe planificar la metodología y protocolo del estudio, perfil del sujeto, dosis, tiempos de muestreo, parámetros, métodos de análisis de las muestras biológicas y análisis e interpretación de resultados. Entre los tipos de diseño cabe mencionar:

Diseño cruzado: Los participantes son asignados aleatoriamente a las formulaciones de tratamiento o control a compararse, siguiendo la secuencia de dosificación establecida. En este tipo de diseño comparativo cada individuo es su propio control, disminuyéndose la variabilidad interindividual y, dada la aleatorización de las secuencias de dosificación administradas, es posible detectar mejor las diferencias o similitudes de la biodisponibilidad. Posterior a la primera administración según la secuencia de aleatorización, se deja un período de lavado adecuado para asegurar que el fármaco administrado y sus metabolitos se han eliminado totalmente. Este período de lavado comprende 5 o más vidas medias del fármaco. Para controlar las variables que afecten la absorción y disponibilidad, el diseño también requiere de la estandarización de hábitos y estilo de vida de los sujetos, como: ingesta de líquidos, reposo, alimentación, tiempo entre cada extracción sanguínea (Ver Figura 1).

Figura 1. Esquema de diseño cruzado

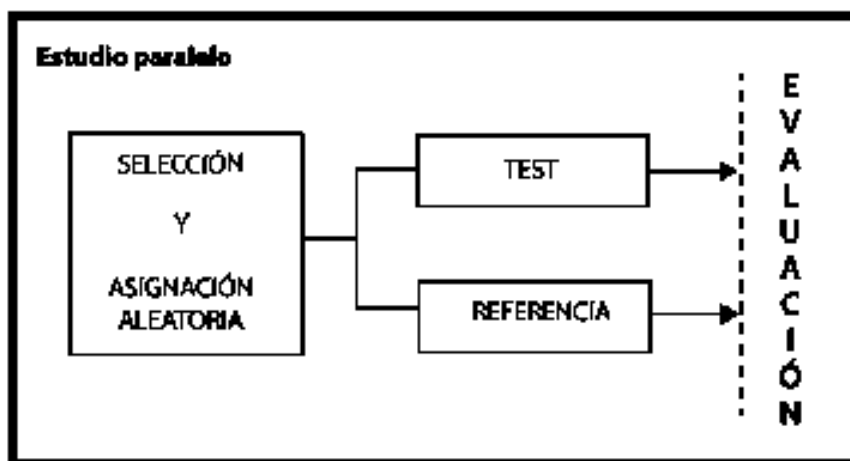


Fuente: Laosa, & al; 2009

Diseños alternativos: Algunos medicamentos pueden provocar efectos indeseables o inaceptables para los participantes, o requieren del uso de dosis elevadas, en estos casos puede ser útil el uso de un diseño paralelo (ver Figura 2). Dichos diseños deberán justificarse por parte del patrocinador, quien deberá inscribir a voluntarios con condiciones estables.

Similarmente, si deben evaluarse entidades con vida media prolongada (> 24 horas), donde un diseño cruzado resulta problemático, puede recurrirse a un diseño de grupos paralelos. En estos diseños los tiempos de recolección de las muestras debe ser apropiados para permitir el tránsito gastrointestinal completo (entre 2 y 3 días). La recolección de muestras sanguíneas se extenderá hasta las 72 horas. Por lo que, en este tipo de estudios, en general, se requiere mayor número de voluntarios, y, en algunas ocasiones, de acuerdo a las características del principio activo (razones de seguridad), deben realizarse en pacientes.

Figura 2. Esquema de diseño paralelo



Fuente: Disposición 5040/2006; (ANMAT, 2006)

Para otros fármacos con "alta variabilidad farmacocinética", aquellas cuyo Coeficiente de Variación Intraindividual (%) es igual o mayor al 30%, se recomienda la aplicación de un diseño cruzado replicado de dos secuencias (TR/RT) y cuatro períodos (Ej: Secuencia 1: RTTR; Secuencia 2 TRRT), ver Figura 3

Figura 3. Diseño cruzado replicado

		PERIODO			
		1	2	3	4
SECUENCIA	1	E	R	E	R
	2	R	E	R	E

Fuente: GUÍA TÉCNICA G-BIOF 01, Instituto de Salud Pública de Chile, (ISP; 2007)

En ciertas situaciones pueden considerarse más apropiados los estudios cruzados de dosis múltiples, como cuando el principio activo evaluado es muy potente y/o tóxico como para administrarse a voluntarios sanos, aún en dosis única. Tales estudios pueden basar su evaluación en parámetros

farmacocinéticos o farmacodinámicos, aunque puede que este último requiera de más pacientes.

El régimen de dosificación empleado deberá seguir las recomendaciones normales de dosificación. Para formulaciones de liberación modificada, se prefieren diseños de dosis única, debido a la sensibilidad de estos para detectar la liberación del principio activo desde la forma farmacéutica a la circulación sistémica.

Es conocido que los alimentos pueden alterar la absorción de fármacos, por lo que este se considera un aspecto crítico para la evaluación de los medicamentos, por lo que debe estudiarse su impacto; no obstante, los criterios de aceptación de bioequivalencia son esencialmente los mismos para los productos de liberación simple.

Participantes

Los criterios de selección de los sujetos en los estudios de bioequivalencia tienen como objetivo reducir la variabilidad aportada por las características demográficas y antropométricas de los sujetos o por situaciones patológicas, de manera que si aparecen diferencias relevantes en el comportamiento farmacocinético de los medicamentos estudiados éstas no puedan ser atribuidas a la heterogeneidad de los sujetos, sino al comportamiento de los fármacos (Committee for proprietary Medicinal Products, 2001).

Por ello, deben incorporarse voluntarios sanos, de ambos sexos, peso normal o índice de masa corporal adecuado, de 18 a 55 años, no fumadores ni bebedores, ni otras condiciones que puedan aumentar el riesgo de sesgo que dificulte la interpretación de resultados.

Además, los voluntarios deben ser capaces de comprender y cumplir el protocolo, así como firmar el consentimiento.

La regulación internacional aconseja que los participantes de investigación sean parte de un solo estudio a la vez, cada 3 meses, por razones de seguridad y las posibles interacciones medicamentosas, así mismo, al volumen sanguíneo extraído para las muestras plasmáticas, lo cual podría no ser tan importante en un estudio 2x2, pero sí

en otro tipo de diseño que requiera de un volumen sanguíneo mayor.

Además, deberá establecerse por protocolo, la inscripción de un número extra de sujetos por encima de las cantidades requeridas según el cálculo del tamaño de muestra, dadas las posibles pérdidas o retiros que ocurriesen durante el desarrollo del estudio, y que no siempre es recomendable realizar reemplazos, pues puede complicarse el modelo y análisis estadístico.

No obstante, las razones del retiro de sujetos deben ser informadas. Si aun así se desea reemplazar las pérdidas durante el estudio, deberá indicarse esta intención en el protocolo (ANMAT, 2006).

Selección de dosis

De acuerdo a Laosa, & al. (2009), debe evaluarse en atención a 3 aspectos básicos, de manera simultánea:

- ¿Es la dosis suficientemente segura?
- ¿El método analítico utilizado para la cuantificación tendrá la suficiente sensibilidad a la concentración elegida del fármaco?
- La dosis seleccionada, ¿será la más sensible para la detección de diferencias relevantes en las características farmacocinéticas?

Deben seleccionarse dosis comprendidas dentro del rango de las dosis del fármaco de referencia autorizadas para su comercialización.

Efecto de los alimentos en la Bioequivalencia

Sobre este aspecto, según Laosa, & al. (2009) y OPS (2005), los sujetos que participan de un estudio de bioequivalencia, mientras dure el estudio, deben recibir la misma dieta, pues algunos alimentos y bebidas tienen la capacidad de interferir en el proceso metabólico de los medicamentos y por tanto, modifican su comportamiento farmacocinético, así como su biodisponibilidad, por lo que se estandariza la dieta y se restringe el consumo de bebidas alcohólicas o alimentos que contengan xantinas y drogas de abuso, en algunos casos, se prefiere participantes en condición de ayuno.

Algunos Esta modificación de la biodisponibilidad puede deberse a distintos mecanismos (Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2002), entre estos:

- Retraso del vaciamiento gástrico
- Estimulo del flujo biliar
- Cambio del pH gastrointestinal
- Aumento del flujo sanguíneo esplénico
- Cambio del metabolismo luminal del fármaco
- Interacción física o química con una forma farmacéutica o una sustancia medicamentosa

Según estudios, la influencia de los alimentos en la biodisponibilidad suele ser mayor cuando el medicamento es administrado posterior a la alimentación, especialmente si se consume una dieta alta en calorías totales y grasas, pues se altera la fisiología gastrointestinal y, por tanto, la biodisponibilidad de los productos farmacéuticos en estudio.

En principios activos clase I, según el sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), en formulaciones de liberación inmediata, con disolución rápida, es menor la probabilidad de que se presenten efectos sobre la biodisponibilidad, debido a que estas sustancias son altamente solubles y altamente permeables, siendo por tanto la absorción independiente del pH y del sitio.

Períodos de lavado

El periodo de lavado debe ser suficiente para eliminar totalmente la dosis anterior de la circulación sistémica, dicho periodo debe ser igual para todos los sujetos, la literatura recomienda más de cinco veces la vida media del principio activo (ISP, 2007). Según la naturaleza del principio activo, podría ser mayor el tiempo de lavado, en los casos que los metabolitos activos tienen vidas medias prolongadas o si la velocidad de eliminación del fármaco presenta alta variabilidad intersujeto (Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), Ecuador, 2018).

Cuando el fármaco presenta alta variabilidad intersujeto, es necesario considerar un periodo de lavado más largo, de forma que los sujetos con tasas de eliminación bajas puedan eliminar el fármaco. Previo a la administración

del medicamento en el segundo periodo, es necesario verificar la concentración en sangre del principio activo o sus metabolitos.

El periodo mínimo de lavado debe ser de siete días, a menos que se justifique un período más corto si el principio activo tiene una vida media corta (ARCSA, 2018).

Tiempos de muestreo

Cuando las muestras biológicas corresponden a sangre deben tomarse con una frecuencia suficiente que permita evaluar adecuadamente C_{max} (concentración máxima), el área bajo la curva y otros parámetros farmacocinéticos. Los puntos experimentales de muestreo deben incluir una muestra pre dosis, al menos 1 o dos puntos antes de C_{max} , 2 puntos alrededor de C_{max} , y 3-4 puntos durante la fase de eliminación (ISP, 2007).

Considerando al menos 7 puntos de muestreo para la medición de los parámetros farmacocinéticos. Para algunos fármacos se requiere un número mayor de muestras y así reducir posibles diferencias entre los participantes en la velocidad de absorción y de eliminación y de esta manera determinar la concentración máxima del medicamento en sangre y la constante de velocidad de eliminación en todos los sujetos. Es recomendable que se continúe con el muestreo de tal forma que el 80% del área bajo la curva sea cuantificado, sin exceder las 72 horas, el tiempo depende de la naturaleza del medicamento administrado (ISP, 2007).

Fluido de muestreo y colección

Las concentraciones de los medicamentos generalmente se evalúan realizando muestreo de fluidos biológicos, la sangre es el fluido biológico utilizado con mayor frecuencia, ya que los metabolitos o el fármaco son medidos en el suero o plasma.

También se puede realizar muestreo de otros fluidos biológicos como la orina, si el medicamento es eliminado sin cambios por la vía renal, sin embargo, el uso de dicho fluido presenta la desventaja que no se puede calcular el $T_{máx}$ (tiempo máximo), y la concentración máxima (CECMED,s.f).

Es recomendable que la muestra se analice en el centro donde se recolecta y, si es posible, inmediatamente, las muestras deben ser suficientes para calcular todos los parámetros farmacocinéticos. En el caso de muestras de sangre se requiere que las condiciones de almacenamiento sean controladas para evitar la degradación del analito (ISP, 2007).

Análisis Farmacocinético

Luego de la administración de los medicamentos de prueba y referencia, deberá cuantificarse la concentración plasmática de cada formulación y sus cambios en distintos puntos a lo largo de un período definido, para lo cual se extraerán muestras de sangre mediante punción venosa; no obstante, deberá procurarse que sean las mínimas necesarias para reducir la incomodidad causada en los participantes. Es de rigor la validación de los métodos analíticos, debiendo ser precisos, sensibles, específicos, así como reproducibles, con el fin de que los resultados sean confiables y correspondan al analito que se requiere medir.

Agencias regulatorias de medicamentos recomiendan los siguientes parámetros farmacocinéticos para los estudios de bioequivalencia.

Área Bajo la Curva (ABC o AUC) concentración-tiempo (ver Figura 4), la cual se puede medir desde el momento en el que se realiza la administración del fármaco hasta la última muestra que se puede cuantificar en el tiempo, pudiendo extrapolar la concentración hasta cero. El cálculo se realiza prolongando la recta de eliminación, debiendo no ser superior al 20% del área bajo la curva. Cabe destacar que la UAC representa la cantidad del medicamento biodisponible, así mismo, los parámetros concentración máxima (C_{max}) y el tiempo máximo (T_{max}) miden la velocidad con la que el medicamento es utilizado por el organismo (Laosa & al, 2009).

Figura 4. Área bajo la curva (AUC); Concentración vs. Tiempo Farmacocinética



Fuente: Clínica info Departamento de Salud y Servicios Humanos Estados Unidos

La vida media de eliminación es útil para comparar los perfiles cinéticos entre las formulaciones, comprobar la existencia de concordancia con lo descrito en la literatura y valorar si el periodo de lavado ha sido suficiente. El AUC y la C_{max} son los parámetros primarios para evaluar bioequivalencia, y la T_{max} y la vida media constituyen los parámetros secundarios (Laosa & al, 2009).

Análisis Estadístico

Para las agencias reguladoras de medicamentos una de las preocupaciones comunes es la aceptación de un producto como bioequivalente cuando en realidad no lo es, es por ello que recomiendan utilizar procedimientos estadísticos donde el riesgo no excede el 5% aceptable (error alfa de 0.05), de tal forma que la probabilidad de concluir que dos formulaciones son bioequivalentes cuando no lo son, es únicamente del 5%. (Laosa & al, 2009)

Es importante mencionar que la evaluación estadística con la que se evalúa los estudios de bioequivalencia se argumenta en intervalos de confianza de biodisponibilidad relativa. Dos productos farmacéuticos se considerarán bioequivalentes en velocidad y magnitud si la "amplitud de la diferencia entre las variables respectivas, es menor o igual al 20%" (Sigler, 1999).

Centro de Investigación de Bioequivalencia

Son todos los centros donde se realizan estudios de bioequivalencia, los cuales pueden ser instituciones privadas, públicas o permanecer dentro de las instalaciones de un hospital, debiendo cumplir con las buenas prácticas aplicables, así como con los requisitos básicos de infraestructura, personal con la suficiente competencia técnica, equipo, instrumentos y materiales, sistema de gestión de calidad, almacenamiento y transporte de muestras biológicas, almacenamiento del medicamento de prueba y referencia, entre otras disposiciones legales y regulatorias que deben cumplir para el correcto funcionamiento (Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica (OSARTEC), 2023).

La Unidad Clínica es aquella donde se llevan a cabo los estudios de bioequivalencia. Deben contar con los servicios médicos necesarios que les permita atender los participantes de manera oportuna en caso de una emergencia, idealmente la unidad clínica debería contar con una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o al menos con transporte especializado para el traslado de sujetos a centros hospitalarios (ANMAT, 2006), en los casos que lo amerite. En El Salvador, las clínicas y hospitales,

tanto públicos como privados, que ofrezcan servicios para realizar las actividades relacionadas al estudio de bioequivalencia deben inscribirse ante la Dirección Nacional de Medicamentos, DNM, bajo la figura de "Centro de investigación", debiendo cumplir con los requisitos descritos en la "Guía para la apertura de establecimientos regulados por la DNM".

Conclusión

Los estudios de bioequivalencia son una herramienta importante para los sistemas de salud pública, ya que son ensayos clínicos que se utilizan para demostrar que un producto farmacéutico es seguro, eficaz y de calidad, al ser equivalente al producto innovador. De ahí, la importancia de que estos se lleven a cabo bajo el estricto cumplimiento de las normativas nacionales e internacionales, así como las Buenas Prácticas Clínicas (BPC). La elección de un método para el desarrollo de los estudios de bioequivalencia depende de las características del medicamento y de la población estudiada.

En la actualidad, la Dirección Nacional de Medicamentos es la agencia reguladora encargada de la autorización de los centros de investigación, verificando el cumplimiento de la normativa internacional y nacional vigente, garantizando la seguridad de los participantes del estudio y la integridad de los datos, con la finalidad de que la población tenga acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad a un precio asequible.

Referencias bibliográficas

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). (8 de Septiembre de 2006). Disposición 5040/2006, Especialidades Medicinales. Obtenido de Argentina.gob.ar: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>
2. Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA). (2018). Normativa sanitaria bioequivalencia en medicamentos consumo humano. Resolución de la ARCSA 15. Guayaquil. Obtenido de Web ARCSA: https://www.gob.ec/sites/default/files/regulations/2021-10/Documento_ARCSA-DE-015-2018-JCGO_Normativa_t%C3%A9cnica_sanitaria_criterios_requisitos_para_demostrar_

bioequivalencia_biodisponibilidad_medicamentos_uso_humano.pdf

3. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (12 de 2002). Guidance for Industry Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. (U. D. Services, Ed.) Obtenido de U.S. Department of Health and Human Services, Food And Drug Administration (FDA): <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Food-Effect-Bioavailability-and-Fed-Bioequivalence-Studies.pdf>
4. Centro Para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). (s.f.). Regulación No. 18 - 07. Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Obtenido de Ministerio de Salud Pública; Centro Para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED): https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg.18-07_requerimientos_para_el_estudio_de_biodisponibilidad_y_bioequivalencia.pdf
5. Committee for Proprietary Medicinal Products. (2001). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98. Obtenido de Web EMEA: <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/140198enfin.pdf>
6. Giarcovich, S. (1997). Implementación de Estudios de Bioequivalencia en las Américas, Estudio Diagnóstico. (R. P. PARF, Ed.) Obtenido de Web de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF): https://www3.paho.org/spanish/ad/ths/ev/BE_ImpletEstudio04-esp.pdf
7. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). (2007). Guía Técnica G-BIOF 01: Estudios de Biodisponibilidad Comparativa con Producto de Referencia (R) para establecer Equivalencia Terapéutica. Obtenido de Web ISPCh: https://www.ispch.cl/sites/default/files/guia_tec_g_biof01.pdf
8. Laosa, O., & al., e. (2009). Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 26(4), 553-562. Obtenido de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342009000400019&lng=es&tlng=es
9. Montpart, E., & Martín, M. P. (01 de 2002). Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas. Offarm, 21(1), 88-93. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-estudios-bioequivalencia-especialidades-farmaceuticas-genericas-13025050>
10. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica (OSARTEC). (03 de 2023). Reglamento Técnico Salvadoreño 11.02.01:22 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Bioequivalencia y Biodisponibilidad. (D. o. Central, Ed.) Obtenido de Web OSARTEC: [https://osartec.gob.sv/wp-content/plugins/download-manager/viewer/viewer.php?dl=https://osartec.gob.sv/wp-content/uploads/download-manager-files/\(56\)%20D%20O%20RTS%2011.02.01_22%20PRODUCTOS%20FARMAC%C3%89UTICOS%20MEDICAMENTOS%20DE%20USO%20HUMANO%20BIOEQUI](https://osartec.gob.sv/wp-content/plugins/download-manager/viewer/viewer.php?dl=https://osartec.gob.sv/wp-content/uploads/download-manager-files/(56)%20D%20O%20RTS%2011.02.01_22%20PRODUCTOS%20FARMAC%C3%89UTICOS%20MEDICAMENTOS%20DE%20USO%20HUMANO%20BIOEQUI)
11. Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2005). Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (in vivo e in vitro), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. Obtenido de Web OPS: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/81198/CRITERIOS%20CIENT%C3%8DFICOS%20PARA.pdf?sequence=1%26isAllowed=y>
12. Sigler, M. M. (1999). Bioequivalencia: Ensayo clínico para garantizar intercambiabilidad. Fármacos, 12(2), 47-60. Obtenido de <https://www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/v12n2/art6.pdf>
13. Villar, D. A. (Junio de 2012). Métodos de bioequivalencia escalada. Estudio de sus propiedades inferenciales [Trabajo fin de Máster]. Obtenido de Universitat Politècnica de Catalunya BarcelonaTECH: <https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2099.1/18405/memoria.pdf>

Importancia de la Regulación del Marketing Farmacéutico

Karla Zarceño, Vivian Carballo, Zulma Pérez

Unidad de Promoción y Publicidad

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Enfoque regulatorio

Recibido:

24 de octubre de 2023

Aceptado:

29 de enero de 2024

Publicado:

01 de julio de 2024

Resumen

En los últimos años el mundo de la industria farmacéutica ha venido evolucionando; así como también, la forma de realizar la propaganda de sus productos. Es por eso que, en El Salvador, desde el 2012, a través de la Unidad de Promoción y Publicidad de la Dirección Nacional de Medicamentos el tema del Marketing Farmacéutico es tratado con su debida importancia. Teniendo en cuenta que, uno de los objetivos principales de Unidad es autorizar, previo a su difusión, todo tipo de publicidad de productos farmacéuticos. Así como también, regularizar a través de monitoreo, vigilancia e inspección, la publicidad que ya está expuesta al público.

Lo que se pretende con ello es garantizar que el mensaje emitido por la industria al consumidor final, propicie el uso racional de medicamentos, así como la prevención de su abuso, mediante una comunicación precisa, objetiva y sustentada en las indicaciones terapéuticas previamente aprobadas por el Ente Regulador.

Palabras clave:

Industria farmacéutica, productos farmacéuticos, mercadotecnia, estrategias, propagandas farmacéuticas, comercialización.

Introducción

En el pasado, la regulación de la publicidad en la industria farmacéutica no se realizaba de manera tan profunda como en la actualidad. En El

Salvador, desde el año 2012, gracias a la creación de la Dirección Nacional de Medicamentos y con ello, la creación de la Ley de Medicamentos (LM) y el Reglamento General de la Ley de Medicamentos, la publicidad de los productos farmacéuticos es regulada con mayor precisión a través de la Unidad de Promoción y Publicidad.

El compromiso principal de regular la publicidad de los productos farmacéuticos es salvaguardar la salud de los consumidores y, a su vez, asegurar que la publicidad que se realiza de los productos es veraz y acorde a las indicaciones terapéuticas aprobadas previamente. Actualmente, la regulación de dicha publicidad se sustenta en tres grandes ejes, estos son: Evitar el abuso de la credibilidad y buena fe de las personas, fomentar el uso racional de los productos farmacéuticos y la decodificación del mensaje publicitario.

Importancia de la Regulación del Marketing Farmacéutico

La importancia de su regulación se debe a que la contribución que hace la industria farmacéutica a la sociedad es legítima y valiosa. Pero se debe señalar que parte de este modelo, es que también persiguen un fin comercial; posicionar sus productos y su modelo de negocio. Y como todo negocio, también necesita de estrategias de mercadotecnia y comunicación para aumentar sus ganancias y posicionar su marca. Cuanto mayor sea el volumen de ventas de productos farmacéuticos, mayores serán sus ingresos; y para aumentar las ventas uno de los factores clave es una

buena campaña de publicidad. Es este factor el que precisamente impulsa a innovar las estrategias publicitarias que apoyen las ganancias económicas, y en ocasiones, limita factores relevantes a la salud pública, debiendo el modelo de negocio balancear las ventas del producto y la publicidad, ya que puede ocasionar que se fomente el uso irracional de los productos farmacéuticos.

La regulación de publicidad farmacéutica juega un rol vital entre la industria farmacéutica y las decisiones referentes al consumo de productos farmacéuticos. Se encarga de orientar y manejar bien las interacciones entre ambos grupos con la finalidad de garantizar que las prácticas de mercadotecnia contribuyan a mejores resultados en la toma de decisiones por parte de las personas al adquirir un producto. En este sentido, no se busca limitar a la industria con uso de estrategias para llegar a los consumidores, sino que se pretende orientar, para que este acercamiento este basado en lineamientos y principios en los cuales se fomente un uso adecuado y racional de los productos farmacéuticos.

En nuestro diario vivir, de manera inconsciente nos hemos convertido en consumidores de propagandas farmacéuticas; por ejemplo, al salir a dar un paseo, en vallas publicitarias podemos observar publicidad de estos productos. Al navegar en internet, a través de notificaciones pop up o banners web, se observan también información de productos farmacéuticos. Muchos de estos botones incluso nos redirigen directamente a catálogos de más productos. Sin dejar atrás la radio, que es un medio muy utilizado por la industria para transmitir cuñas radiales, jingles o entrevistas enfocadas en mercadear sus productos farmacéuticos.

Al estar tan expuestos al bombardeo constante de publicidad, cobra vital importancia la necesidad de la regulación pre y post del marketing farmacéutico.

Regulación del Marketing Farmacéutico en El Salvador

En El Salvador, desde el año 2012, existe la Dirección Nacional de Medicamentos (DNM). Entidad Reguladora que, dentro de sus funciones, se encarga de calificar todo tipo de publicidad de productos farmacéuticos a través de la Unidad de Promoción y Publicidad (DNM, 2022; DNM, 2023).

La propaganda de todos los productos que se han de ofrecer al público como medio de prevención y curación de las enfermedades, promoción o restablecimiento de la salud, evitando que tal propaganda implique omisión, exageración, inexactitud o que pueda inducir al consumidor a engaño, error o confusión sobre el origen del producto, los componentes o ingredientes, los beneficios o implicaciones de su caso; evitando que tal propaganda abuse de la buena fe y credibilidad de las personas.

La LM define la publicidad de la siguiente forma: "Se entenderá por publicidad de especialidades y productos farmacéuticos aquella que se haga por cualquier forma o medio de difusión, tales como: publicidad impresa, radiodifundida, tele fundida, dibujada, pintada, proyectada o difundida por medio de internet, sistema de audio, fijos o ambulantes, así como también el reparto gratuito de muestras".

La publicidad de productos farmacéuticos se clasifica en dos grupos que se encuentran contenidos en el artículo 60, 61 y 62 de la Ley de Medicamentos de El Salvador (LM, 2012).

La regulación del Marketing farmacéutico en El Salvador, se sustenta en tres grandes ejes. Estos son:

Evitar el abuso de la credibilidad y buena fe de las personas

Según los Aspectos Éticos para la Publicidad Farmacéutica en El Salvador (DNM, 2012), la buena fe, hace referencia a toda promoción y publicidad de productos farmacéuticos no deberá constituir nunca un medio para abusar de la buena fe del consumidor ni fomentar el uso irracional de los medicamentos. En el marketing, existe una tendencia comercial a crear campañas publicitarias con soluciones definitivas y que puede llegar al límite de situaciones milagrosas que ponen fin a las necesidades que atañen al consumidor sin embargo, en la rama farmacéutica no se puede publicitar un producto farmacéutico bajo una estrategia que exagere o exalte las bondades del producto haciéndolo ver como el mejor, único o perfecto. Esto además de generar competencia desleal, provocaría un comportamiento en el consumidor de comprarlo, consumirlo y hasta recomendarlo a consecuencia del lenguaje empleado en la publicidad.

La Unidad de Promoción y Publicidad es la encargada de velar porque todos los anuncios y artes publicitarios que salen a diario en los diferentes medios de comunicación, sean fidedignos, no abusen de la buena fe de las personas, que no exageren las bondades del producto para un fin comercial, que la información colocada en cada arte sea exacta y precisa con la prescripción del medicamento que se está publicitando, que no se le añadan propiedades terapéuticas no aprobadas por el área registral, que sea divulgada lo más comprensible posible (idioma y elección de palabras adecuadas), que se indique que es un medicamento lo que están dando a conocer (que publicitariamente el producto farmacéutico no aparente ser una bebida, alimento o snack).

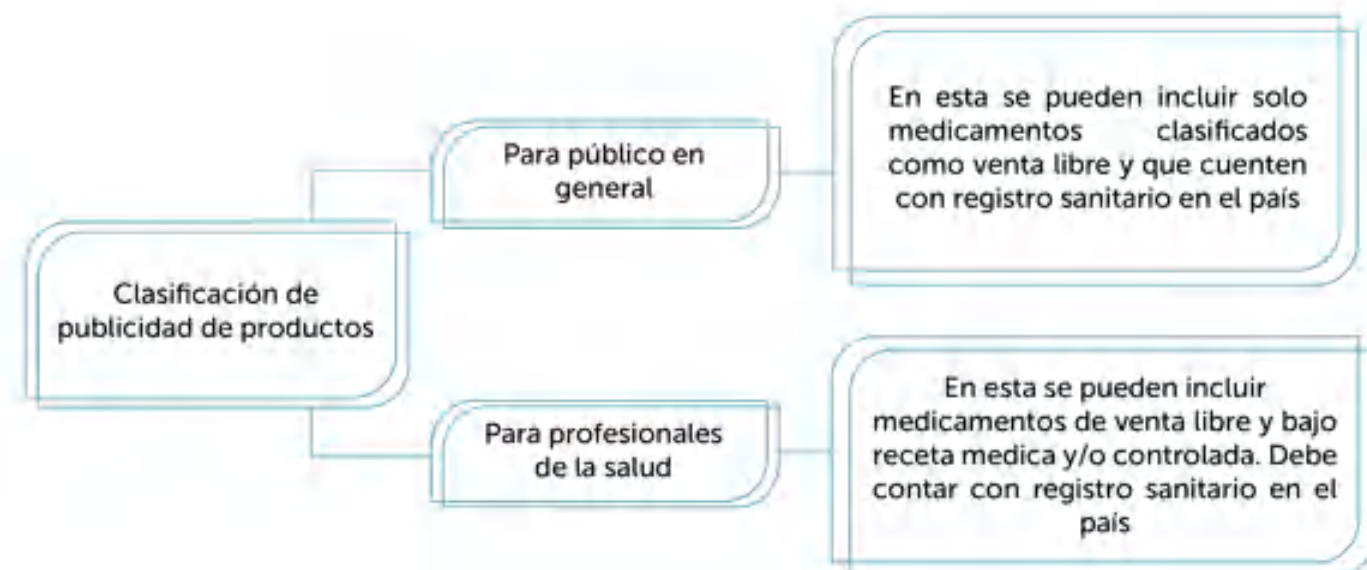
Además, las publicidades deben contener siempre un llamado explícito a leer las indicaciones del producto y en cualquier duda que consulten a un médico o farmacéutico.

Fomentar el uso racional de los productos farmacéuticos

La publicidad de medicamentos fomenta la protección de la salud de los ciudadanos mediante el uso racional por lo que, cuando un producto farmacéutico se aprueba para su comercialización, va acompañado de información aprobada del producto.

Esa información especifica el uso o los usos para los que se aprobó el fármaco (su indicación), su dosificación y administración, precauciones y advertencias, así como información sobre contraindicaciones, efecto adversos e interacciones con otros medicamentos.

Para que la publicidad del fabricante sea coherente con la información aprobada del producto, tiene que apegarse a las indicaciones aprobadas y a las condiciones de uso. Por ejemplo, si un medicamento ha sido aprobado solo para epilepsia, el fabricante no puede anunciarlo para trastorno bipolar o para depresión.

Figura 1. Clasificación de publicidad

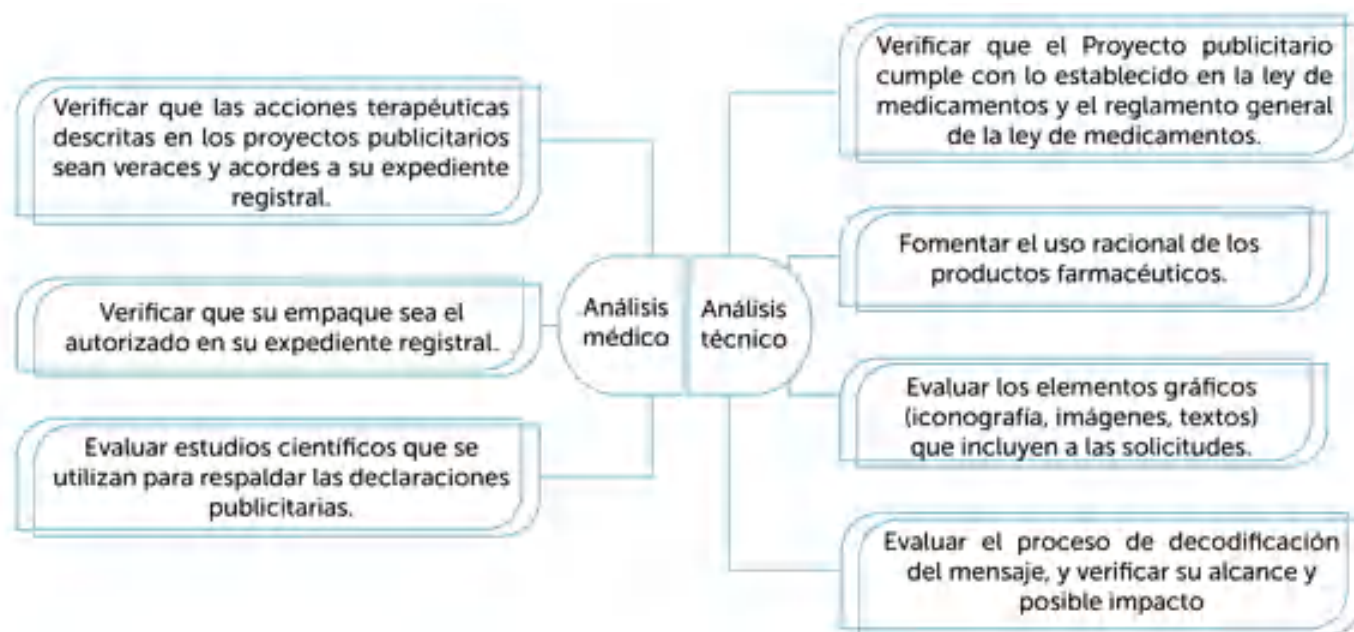
Fuente: Elaboración propia

Las publicidades de productos farmacéuticos pueden propiciar el uso racional cuando la información es objetiva y no presenta sesgo. Es por ello que, previo a estar públicamente disponible una publicidad de productos farmacéuticos se realiza un análisis médico y análisis técnico, así como se presenta en la Figura 1, de acuerdo a lo establecido en la Legislación Farmacéutica vigente.

Estos y más detalles se encuentran contenidos en los artículos: 73 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos (2012) y en la Ley de Medicamentos (2012) en su Art.60.

Decodificación del mensaje publicitario

La decodificación del mensaje publicitario hace referencia al análisis que la Unidad de Promoción y Publicidad realiza en cada uno de los proyectos publicitarios, previo a su difusión, con el fin de emitir un análisis basado en criterios técnicos y que la publicidad llegue al consumidor de manera clara, concisa y verdadera. Ver Figura 2.

Figura 2. Análisis de publicidad

Fuente: Elaboración propia.

Para este análisis, es necesaria la evaluación crítica y precisa tanto del mensaje publicitario, como de los elementos gráficos o audiovisuales que le acompañan. Estos elementos tienen que ser coherentes entre sí y deben tener como fin, transmitir un contenido veraz y preciso para que el consumidor pueda tomar decisiones correctas sobre los productos farmacéuticos a consumir y evitar su abuso.

Los mensajes publicitarios no deben contener implícitamente invitaciones al consumo de alcohol y el uso de estupefacientes, ni tampoco se debe dar a entender a través de la publicidad, que el uso del producto farmacéutico evitará enfermedades a futuro consecuencia del consumo de estas sustancias.

Vigilancia de publicidad farmacéutica

El monitoreo constante, es otra de las herramientas que permite la regulación del Marketing Farmacéutico. Es a través de diversos medios de difusión, que el equipo encargado de esta labor, recopila diversos hallazgos. Posteriormente se hace un análisis y se corrobora si el hallazgo en cuestión, posee autorización vigente, si no tiene autorización o se apega a lo que se ha autorizado.

Las inspecciones de publicidad en el punto de venta son otra forma de realizar monitoreo. Estas son ejecutadas por inspectores de la DNM, acompañados de personal de la Unidad de Promoción y Publicidad. En esta labor también se recopilan hallazgos que posteriormente son procesados según su naturaleza, como lo muestra la Figura 3.

Figura 3. Tratamiento de hallazgos

Fuente: Elaboración propia

monitoreo e inspecciones, también juegan un papel fundamental en la regulación del marketing farmacéutico. Se convierte en la herramienta principal para comprobar si la industria farmacéutica se encuentra realizando sus estrategias publicitarias acorde a lo estipulado en Ley de Medicamentos y El Reglamento General de la Ley de Medicamentos.

Conclusión

Teniendo en cuenta los aspectos analizados, podemos concluir que la publicidad de los productos farmacéuticos influye de manera directa en los consumidores e incluso, juega un rol muy importante en la toma de decisiones. Es por esto que, autorizar previamente el mensaje que se desea transmitir a través de una campaña publicitaria, es vital para asegurar que la decisión de compra se realice de manera consciente y precisa y no solo por influencia publicitaria.

Es así que, realizando un análisis previo a las campañas publicitarias, monitoreando los medios de comunicación y realizando vigilancia constante de los puntos de venta, garantizamos que sean campañas sustentadas en hechos comprobables, que procuren el uso racional del producto y, sobre todo, que no se utilicen estrategias que engañen o confundan de alguna manera, la percepción

Referencias bibliográficas

1. Dirección Nacional de Medicamentos (30 de enero 2023). Guía para la calificación y autorización de publicidad de productos farmacéuticos en televisión, radio, internet, prensa escrita, vallas publicitarias, carteles y similares. <https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmpo=guia-para-la-calificacion-y-autorizacion-de-publicidad-de-productos-farmaceuticos-en-television-radio-internet-prensa-escrita-vallas-publicitarias-carteles-y-similares>
2. Dirección Nacional de Medicamentos (3 de enero 2012). Aspectos éticos para la publicidad farmacéutica en El Salvador. <https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmpo=aspectos-eticos-para-la-publicidad-farmaceutica-en-el-salvador-2>
3. Dirección Nacional de Medicamentos (5 de octubre 2022). Guía para la calificación y autorización de promoción de productos farmacéuticos. <https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmpo=guia-para-el-tramite-de-autorizacion-de-promocion-de-productos-farmaceuticos>
4. Decreto 1008 de 2012. Por medio del cual decreta la Ley de Medicamentos. 2 de marzo de 2012 (El Salvador).

Uso de opio y sus derivados en terapias medicamentosas en El Salvador

José Luis Reyes Zelaya

Unidad de Estupefacientes

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Comunicación breve

Recibido:

17 de noviembre de 2023

Aceptado:

05 de marzo de 2024

Publicado:

01 de julio de 2024

Resumen

Para el uso de medicamentos controlados, entendiéndose como controlados los medicamentos clasificados como estupefacientes, psicotrópicos y precursores químicos, en la región centroamericana y particularmente en El Salvador, se han presentado históricamente muchas dificultades técnicas, legales y sociales, por lo que para la población en general, ha sido bastante difícil el acceso a este tipo de medicamentos. Para ello, han influido grandemente una serie de factores tales como: normativa legal que regularmente es bastante restrictiva y que genera temor para prescribirlos o usarlos por algunos profesionales de la salud, especialmente por el desconocimiento de la misma y el temor a consecuencias legales por la mala prescripción o mal uso de los medicamentos por parte de los pacientes. Entre otros factores que influyen, tenemos la poca producción local o regional de medicamentos que declaren opio o sus derivados como sustancias activas, factores sociales, como la discriminación a las personas que usan este tipo de medicamentos o el miedo a los riesgos de adicción por mal uso de los mismos.

Palabras clave: Estupefacientes, psicotrópicos, opio, controlados, El Salvador

Introducción

La regulación de los productos controlados, incluido entre ellos el opio, se remonta hasta 1909 con el establecimiento de la Comisión del Opio de Shanghái (convenio internacional del Opio, dado en La Haya, el 23 de enero de 1912), desde entonces se ha acumulado poco a poco un impresionante volumen de tratados internacionales, por lo que históricamente desde 1912 se han elaborado nueve instrumentos internacionales, que han sido aprobados, sometidos a prueba y sucesivamente modificados y completados a la luz de la experiencia, y que hoy día están incluidos en la Convención de 1961.

El opio y sus derivados se han utilizado desde hace mucho tiempo a nivel popular, y más recientemente desde los años 60. Particularmente con el establecimiento de la Convención Única sobre estupefacientes de 1961 (Resoluciones de la Conferencia de las Naciones Unidas, realizadas en New York, del 25 de enero a 24 de marzo de 1961), y su protocolo enmendado de 1972 (Acta final de la conferencia de las Naciones Unidas para examinar enmiendas a la convención Única de 1961 sobre estupefacientes, Ginebra 25 de marzo de 1972), se han establecido regulaciones que han permitido el control de la obtención de sustancias derivadas del opio que produzcan relajación o placer. En este sentido, del opio se han derivado de forma natural o sintética sustancias como la heroína, morfina, metadona y oxicodona, que por medio de investigaciones científicas se han podido desarrollar

fórmulas, que se han incluido en preparaciones farmacéuticas y en dosis debidamente estudiadas y establecidas, para su uso en tratamientos terapéuticos, como, por ejemplo:

- Tratamientos a corto plazo, pueden aliviar el dolor y hacer que la persona se sienta más relajada, de ahí su importancia en el uso para el tratamiento de pacientes que, por problemas serios de salud o por la incidencia de enfermedades graves como el cáncer, requieran del uso de medicamentos derivados del opio para el tratamiento del dolor, entre ellos la Oxiconona y la morfina. (Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas; Institutos Nacionales de la Salud; Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos)

Sin embargo, algunos estudios realizados (NIDA,2021), han demostrado que el uso continuado de este tipo de medicamentos puede provocar también efectos adversos que pueden llegar a restringir las actividades normales de los pacientes y entre estos efectos se menciona:

- Aletargamiento
- Confusión
- Náuseas
- Estreñimiento
- Euforia
- Respiración lenta

En El Salvador, al igual que en el resto del mundo, existen registrados muchos medicamentos que declaran sustancias controladas derivadas del opio, no obstante, el acceso y la disponibilidad como se ha comentado previamente, sigue siendo una situación difícil. Por ello, la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), realizó una consulta internacional y en su informe anual correspondiente al 2022 (Naciones Unidas: Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, marzo de 2023), sobre la disponibilidad de sustancias sujetas a fiscalización internacional, plantea algunas de las dificultades que principalmente se presentan para garantizar el acceso adecuado a sustancias sujetas a fiscalización internacional para fines médicos y científicos, lo cual se plantea en la Figura 1:

Figura 1. Cuadro comparativo de principales impedimentos reportados por los países y que influyen en la disponibilidad de medicamentos clasificados como estupefacientes

Impediments to availability as mentioned by competent national authorities (2022)



Fuente: informe de Naciones Unidas a través de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes, marzo de 2023

De lo anterior es importante resaltar que, la situación que mayor incide para asegurar el acceso a estos medicamentos, son las dificultades que se presentan para obtener las sustancias, en particular, de acuerdo a los informes de JIFE, la región Centroamericana y El Salvador dentro de la misma, presenta en muchos casos dificultades por existencias limitadas de estos medicamentos o por importaciones en cantidades muy pequeñas.

No obstante las dificultades presentadas, para el acceso y disponibilidad de estos medicamentos en la región, es importante resaltar que en El Salvador, desde el 2020, se han incrementado los esfuerzos para concientizar a muchos médicos de la

necesidad de abordar tratamientos del dolor o en cuidados paliativos, con el uso de estupefacientes como la metadona, oxicodona, morfina y petidine. Lo anterior ha permitido que se implementen las clínicas del dolor en el sistema nacional de salud, especialmente en los hospitales del Ministerio de Salud y del Instituto Salvadoreño del Seguro Social. Así como, incluso en el reciente periodo de pandemia por el virus Sars-Cov-2, atender a pacientes mediante visita domiciliar por personal especializado de salud, permitiendo a los pacientes seguir sus esquemas de tratamiento, y por consiguiente, disponer de los medicamentos necesarios para su tratamiento.

También es importante mencionar que, como parte fundamental para facilitar el acceso a estos medicamentos en El Salvador, se cuenta con una normativa interna bastante actualizada, controles de los procesos de importación, fabricación, comercialización, prescripción y uso, bastantes seguros y eficientes, y para el caso de la prescripción se dispone de un moderno servicio de prescripción en línea, que le permite a los médicos prescriptores y pacientes, conocer información precisa los establecimientos farmacéuticos donde pueden encontrar los medicamentos que requieren.

El proceso para obtener un permiso de importación es bastante ágil, los tiempos de respuesta a estas solicitudes es corto, de alrededor de tres días hábiles. Incluso en los casos que el medicamento no esté disponible en el país, desde la autoridad reguladora, se apoya a los pacientes para que puedan importar el medicamento que requieren.

En el siguiente cuadro (Tabla 1.) se presenta el detalle de la cantidad de materias primas y productos relacionados con el opio que se importaron en los últimos tres años y que han permitido a la población disponer de medicamentos seguros y eficaces.

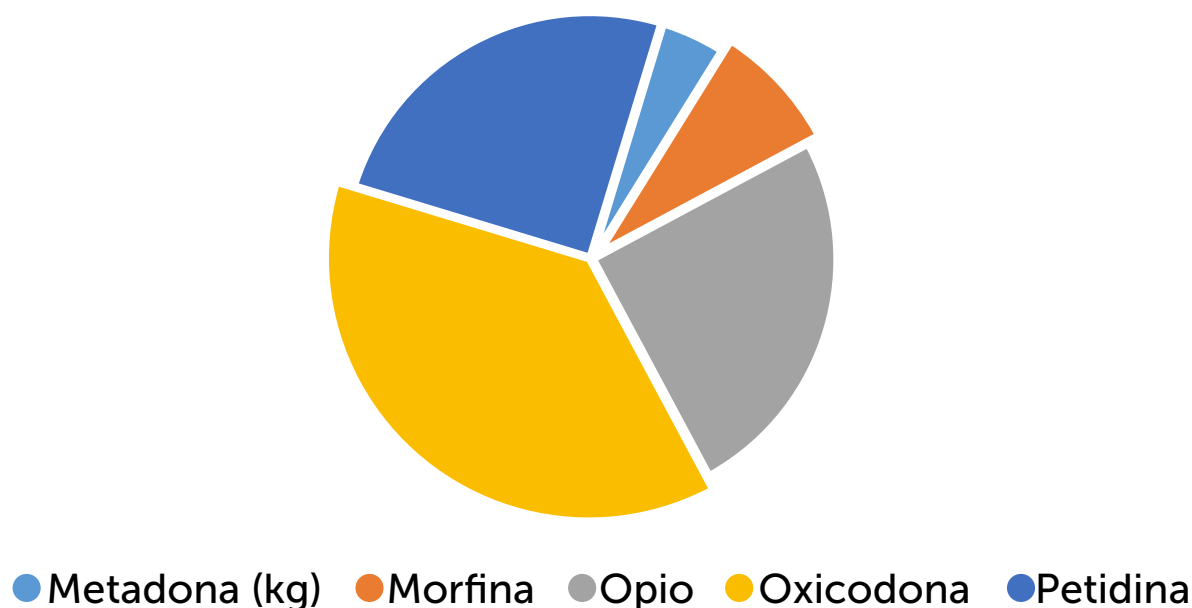
Estadísticas de importación de materia prima y producto terminado de productos clasificados como estupefacientes (medicamentos en kg.)

Sustancia importada	2020	2021	2022
Metadona	2.165	6	5.5
Morfina	5.837	35	20
Opio	10	10	10
Oxicodona	12.22	35	20
Petidina	10.089	48	35

La información antes mencionada puede observarse de manera más detallada como se muestra en la Figura 2, evidenciando la proporcionalidad de las importaciones realizadas de las sustancias y productos relacionados con el opio.

Figura 2. Estadísticas de importación de materia prima y producto terminado de productos clasificados como estupefacientes

Importación de materia prima y derivados de opio (El Salvador 2020-2022)



Fuente: datos estadísticos de Unidad de Estupefacientes, Dirección Nacional de Medicamentos

El Salvador mantiene actualizada la información de importación de estos medicamentos, y de igual forma cumple con los informes periódicos que deben remitirse como país a la JIFE, por ello, cuentan con una cuota autorizada para la importación de estas sustancias, lo que facilita el proceso de control de las importaciones o exportaciones, ya que existen laboratorios farmacéuticos que transforman materia prima importada en medicamentos que se consumen a nivel interno y que también se exportan a los países de la región centroamericana.

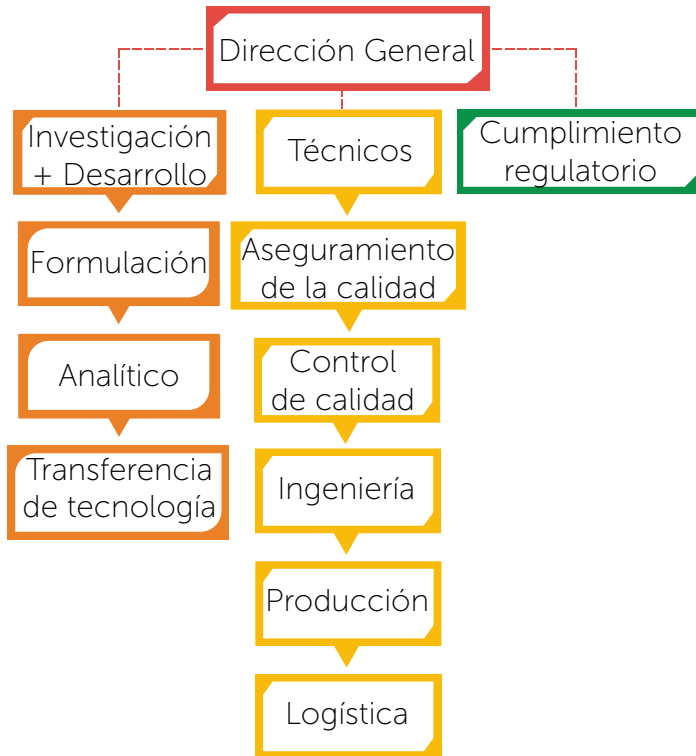
Referencias bibliográficas

1. Asamblea General de las Naciones Unidas, Convención Única Sobre Estupefacientes 30 de marzo de 1961, Enmendada por el Protocolo de 1972 de Modificación de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes, https://www.incb.org/documents/NarcoticDrugs/1961Convention/convention_1961_es.pdf
2. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (2022). Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2022, <https://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports/annual-report.htm>
3. NIDA. 2021, Junio 1. Opioides de prescripción médica – DrugFacts. <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/drugfacts/opioides-de-prescripcion-medica> en 2024, June 11

Salidas profesionales en el mundo farmacéutico

Todos podemos aportar al acceso equitativo a medicamentos y a la salud universal. Le presentamos las diferentes áreas de una empresa farmacéutica para que elija su camino.

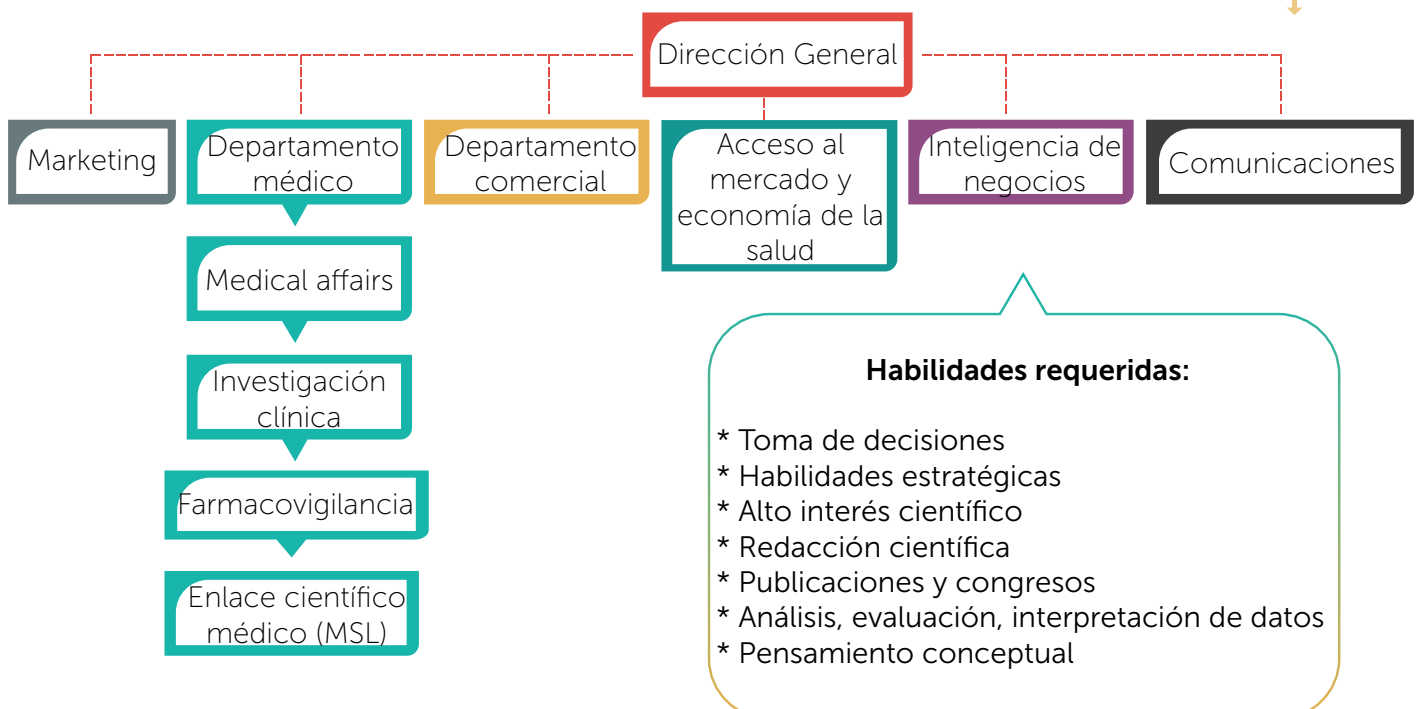
Si lo suyo es producción, puede optar por trabajar en planta



Habilidades requeridas:

- * Capacidad analítica
- * Orientación a resultados
- * Habilidad de comunicación
- * Detección de necesidades
- * Precisión
- * Buen cálculo

Si por el contrario, su interés es comercial, su mejor opción es la central



Habilidades requeridas:

- * Toma de decisiones
- * Habilidades estratégicas
- * Alto interés científico
- * Redacción científica
- * Publicaciones y congresos
- * Análisis, evaluación, interpretación de datos
- * Pensamiento conceptual

Nuevos antibióticos autorizados por agencias de referencia. Comunicación breve

Luis Alfredo Ayala Ayala, Stefani Guadalupe Campos Recinos

Unidad de Investigación Clínica

Dirección Nacional de Medicamentos

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Comunicación breve

Recibido:

25 de abril de 2024

Aceptado:

02 de mayo de 2024

Publicado:

01 de julio de 2024

La Resistencia a los antimicrobianos (RAM) ha sido definida como un problema de salud pública por la progresión exponencial de su propagación. No solo provocará millones de muertes, sino mayor sufrimiento y aumento del costo de los servicios de salud y en la producción animal, con repercusiones graves en la seguridad alimentaria. El Banco Mundial ha estimado que si no se hace frente al problema de la RAM, es posible que, para 2050, la economía mundial haya perdido casi el 4% del Producto Interno Bruto (PIB) anual, y que las pérdidas serán aún mayores en los países de ingresos bajos y medianos. En 2050 esta situación podrá conllevar a 28 millones de habitantes a situación de pobreza, dentro de los países en desarrollo, sobre todo por los efectos de la farmacoresistencia en la economía, industria ganadera y costos de servicios médicos (Organización Mundial de la Salud, OMS, 2021).

Es de gran importancia el cambio del uso y/o indicaciones sobre el uso de los antimicrobianos que se ofrece dentro de los centros de salud, ya que los antimicrobianos innovadores y/o nuevos posiblemente tendrán el mismo destino que los actuales y por ende, se volverán ineficaces, lo que generaría un impacto económico considerable en los países y en sus sistemas de salud, ya que se ve alterada la productividad de los pacientes y de sus cuidadores, al prolongar los ingresos hospitalarios y una atención con un mayor costo económico. Al no contar con herramientas para prevenir y tratar adecuadamente las infecciones farmacoresistentes, y la poca accesibilidad a medicamentos seguros y eficaces, aumentará la farmacoresistencia y la muerte.



La Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) surge cuando las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos cambian y dejan de responder a los antimicrobianos, lo que dificulta el tratamiento de las infecciones y aumenta el riesgo de propagación de enfermedades, de aparición de formas graves de estas y hasta provocar la muerte. Por la resistencia, los antimicrobianos se vuelven ineficaces, por lo que las infecciones son cada vez más difíciles o imposibles de tratar.



Es necesario recalcar que la línea de desarrollo clínico de nuevos antimicrobianos, está agotada. En 2019, la OMS determinó que habían 32 fármacos en desarrollo clínico capaces de combatir los microorganismos patógenos que son prioritarios para la OMS, sin embargo, únicamente seis se detallaron como innovadores. Por lo que, la falta de acceso a los antimicrobianos de calidad sigue siendo un problema y la escasez de antimicrobianos afectará a los sistemas de salud de todos los países sin importar los niveles de desarrollo (Fuente: OMS, 2021).

Actualidad y avances

Las autoridades sanitarias actúan para contrarrestar la resistencia antimicrobiana con planes educativos sobre el uso racional de los antibióticos y el acompañamiento a los investigadores, para desarrollar nuevos fármacos para el tratamiento de infecciones resistentes.

La actual respuesta de la resistencia a los antimicrobianos requiere mayor liderazgo político, promoción, colaboración, coordinación y rendición de cuentas a todos los niveles. Aunque los efectos de la resistencia a los antimicrobianos en la salud humana y en la producción de alimentos ha recibido una atención considerable, el compromiso político y la participación de las partes interesadas en estas áreas a nivel mundial y nacional siguen siendo insuficientes. El Grupo de Coordinación Interorganismos sobre Resistencia a los Antimicrobianos de la OMS, ha hecho las recomendaciones detalladas en la Figura 1.

Figura 1. Una salud, recomendaciones IAGG y Objetivos de Desarrollo Sostenible, ODS



Fuente: Informe para el secretario general de Las Naciones Unidas, abril 2019

Antibióticos recientemente autorizados

De acuerdo a los resultados de los estudios clínicos fase III (Pfizer Inc., 2023), la combinación aztreonam avibactam (Emblaveo), ha demostrado ser eficaz y bien tolerado en el tratamiento de infecciones complicadas producidas por organismos gram negativos aeróbicos, así como patógenos con resistencia a diferentes medicamentos que producen metalo- β -lactamasa (MBL), para los que actualmente se cuenta con tratamientos limitados o nulos, también un perfil de seguridad semejante al de aztreonam solo. En el estudio REVISIT donde se comparó aztreonam-avibactam $\pm$ metronidazol (MTZ), con meropenem (MER) $\pm$ colistina (COL) para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI), neumonía adquirida en hospitales (HAP), y neumonía asociada a ventilación (VAP), se obtuvo buenos resultados en pacientes con infecciones intraabdominales complicadas (cIAI), con una tasa de curación del 76.4 % para el grupo tratado con aztreonam-avibactam $\pm$ metronidazol (MTZ), respecto a un 74.0 % para los que fueron tratados con meropenem (MER) $\pm$ colistina (COL) y en pacientes con neumonía adquirida en hospitales (HAP), y neumonía asociada a ventilador (VAP), la tasa de curación fue de 45.9 % para aztreonam-avibactam $\pm$ metronidazol (MTZ) y 41.7 para meropenem (MER) $\pm$ colistina (COL). Respecto a la seguridad los estudios mostraron que los eventos adversos del tratamiento en combinación fueron similares a los descritos para Aztreonam solo, además ningún paciente de los que fueron tratados con la combinación aztreonam-avibactam sufrió un evento adverso grave, y que estuviera relacionado al tratamiento en investigación.



El 21 de marzo de 2024, la Agencia Europea de Medicamentos EMA, comunicó que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), emitió dictamen favorable a través del cual recomendó otorgar la autorización de comercialización en la Unión Europea para el fármaco Emblaveo, una combinación de antibióticos, previsto para el tratamiento de infecciones intraabdominales y del tracto urinario graves adquiridas en hospitales, neumonía adquirida, así como infecciones por microorganismos aeróbicos gram negativos en pacientes en las que por el tipo de infección los tratamientos se vuelven limitados (Agencia Europea de Medicamentos (EMA) 2024).



Emblaveo es una combinación de dos antibióticos a dosis fija de aztreonam-avibactam. Aztreonam es clasificado como betalactámico monocíclico, capaz de inhibir la síntesis de la pared celular de las bacterias, ya que actúa sobre las proteínas fijadoras de penicilina, por otro lado Avibactam es reconocido por su actividad de inhibición de las enzimas betalactamasas no β -lactámico que inhibe eficazmente las serina carbapenemasas (CP) (Sader et al. 2020), el cual no permite que algunas betalactamasas como la clase A, C y D hidrolicen el Aztreonam.

Cabe destacar que el Emblaveo está indicado en pacientes adultos con opciones terapéuticas limitadas, por lo que se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades infecciosas antes de utilizarlo, de igual manera, es importante mencionar que las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia, elevación de las transaminasas séricas y diarrea. Al ser un medicamento que cuenta con aprobación reciente, es importante la farmacovigilancia con respecto a los eventos adversos serios e inesperados que este pudiera presentar en el transcurso del uso en los pacientes.

La eficacia de Zevtera (FDA, 2024) para el tratamiento de bacteriemia por *S. aureus* fue verificada mediante ensayos clínicos aleatorizados, controlados y doble ciego. El 69.8% de los participantes que recibieron Zevtera mostraron éxito al tratamiento, definido como supervivencia, mejoría de los síntomas, eliminación del torrente sanguíneo de la bacteria, ausencia de nuevas complicaciones (FDA, 2024), versus el 68.7% de los participantes que recibieron el fármaco comparador; para el tratamiento de Infecciones bacterianas agudas de la piel y tejidos blandos (ABSSSI, por sus siglas en inglés), la eficacia fue valorada por la respuesta clínica temprana, el 91.3% de los sujetos tratados con Zevtera lograron una respuesta clínica temprana en el periodo asignado, respecto al 88.1% de los sujetos que fueron tratados con el tratamiento comparador; para el tratamiento Neumonía bacteriana adquirida en la comunidad, la principal medida de eficacia fue la tasa de curación clínica en la visita de prueba de curación entre los días 7 y 14, los participantes que fueron tratados con Zevtera el 76.4% logró curación clínica, versus el 79.3% de los participantes tratados con el medicamento comparador.



La Food & Drug Administration (FDA), el 3 de abril de 2024 aprobó un nuevo antibiótico Zevtera (ceftobiprol medocartil sódico inyectable), destinado al tratamiento de adultos con infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia) por *Staphylococcus aureus* (SAB), también para los casos de endocarditis infecciosa del lado derecho; así como para pacientes adultos con infecciones agudas de la piel causadas por bacterias y las estructuras de la piel (ABSSSI); además para pacientes adultos y pediátricos en los rangos de edades tres meses a menos de 18 años con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad (CABP) (Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) 2024).

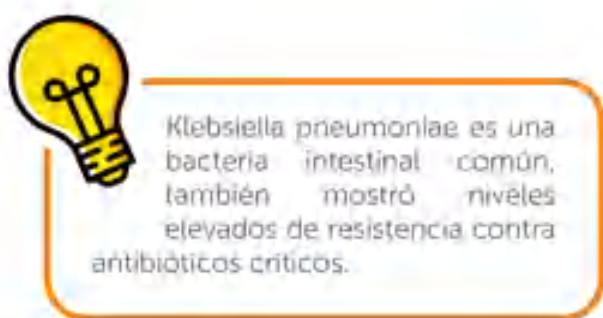


Las tasas medianas reportadas en 76 países son del 42% para *E. coli* resistente a cefalosporinas de tercera generación y del 35% para *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, las que representan una preocupación importante. En el caso de las infecciones del tracto urinario causadas por *E. coli*, revelan que uno de cada cinco casos muestra una susceptibilidad reducida a los antibióticos estándar como ampicilina, cotrimoxazol y fluoroquinolonas en 2020. Esto dificulta el tratamiento eficaz de las infecciones.

Resistencia de algunas bacterias

El aumento mundial de la resistencia a los antibióticos plantea una amenaza importante, ya que disminuye la eficacia de los antibióticos comunes contra infecciones bacterianas generalizadas. El informe del Sistema Mundial de Vigilancia del Uso y Resistencia a los Antimicrobianos (GLASS), de 2022, destaca tasas de resistencia alarmantes entre los patógenos bacterianos prevalentes.

Los mayores niveles de resistencia conducen potencialmente a una mayor utilización de medicamentos de último recurso como los carbapenémicos, para los cuales a su vez se observa resistencia en múltiples regiones. A medida que la eficacia de estos medicamentos de último recurso se ve comprometida, aumentan los riesgos de infecciones que no pueden tratarse. Las proyecciones de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), indican que para 2035 se prevé un aumento del doble de la resistencia a los antibióticos de último recurso, en comparación con los niveles de 2005, lo que subraya la necesidad urgente de prácticas sólidas de administración de antimicrobianos y una mejor cobertura de la vigilancia en todo el mundo (OMS, 2022).



Conclusión

La Resistencia a los Antimicrobianos (RAM) es un tema de preocupación para los sistemas de salud pública, por ello, es importante para las agencias reguladoras de medicamentos y la Organización Mundial de la Salud (OMS) el desarrollo de nuevos medicamentos que contrarresten la falta de eficacia de algunos de los antibióticos utilizados actualmente. Agencias de alta vigilancia como EMA y FDA desarrollan directrices para la industria farmacéutica que promueven la investigación de nuevos fármacos antibacterianos para el tratamiento de diferentes infecciones, además de programas educativos para fomentar el uso racional de los antibióticos y contrarrestar la mala práctica de la automedicación. Por lo que, la educación al respecto, desde los profesionales de salud y la población que consume este tipo de fármacos, es parte primordial para la reducción de las RAM.

Referencias bibliográficas

1. European Medicines Agency. (22 de marzo de 2024). Emblaveo. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emblaveo>
2. Pfizer Inc. (1 de Junio de 2023). Phase 3 studies of pfizer's novel antibiotic combination offer new treatment hope for patients with multidrug-resistant infections and limited treatment options | pfizer. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/phase-3-studies-pfizers-novel-antibiotic-combination-offer>
3. Sader, H. S., Carvalhaes, C. G., Arends, S. J. R., Castanheira, M., & Mendes, R. E. (2020). Aztreonam/avibactam activity against clinical isolates of Enterobacterales collected in Europe, Asia and Latin America in 2019. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(3), 659-666. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa504>
4. Food & Drug Administration. (3 de Commissioner, O. of the. (3 de abril de 2024). FDA approves new antibiotic for three different uses. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-antibiotic-three-different-uses>
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-antibiotic-three-different-uses>
5. Organización Mundial de la Salud. (17 de noviembre de 2021). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (glass) report: 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240062702/>
6. Organización Mundial de la Salud (17 de noviembre de 2021). Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
7. Organización Mundial de la Salud (2022). La resistencia a los antimicrobianos y el Marco de Cooperación de las Naciones Unidas para el Desarrollo Sostenible: orientaciones para los equipos de las Naciones Unidas en los países [Antimicrobial resistance and the United Nations Sustainable Development Cooperation Framework: guidance for United Nations country teams] <https://www.fao.org/3/cb6755es/cb6755es.pdf>



JOURNAL

Volume 1, 2024

CONSCIENCIA SANITARIA

**NEW
ANTIBIOTICS**
authorized by
referral agencies

USAGE OF OPIUM
and its derivatives
in pharmacotherapies
in El Salvador

**ISOLATION OF
ENTEROBACTER**
cloacae in a pharmaceutical matrix
containing amoxicillin and clavulanic acid

IMPORTANCE
of the Regulation of
Pharmaceutical Marketing



Acknowledgements

**For their trust in this project's continuity:
For her motivation and commitment to release
this project:**

Lic. Noe Geovanni García Iraheta
Lic. Francisco Bosco Antonio Cortez Morales

For design and layering:
Lic. Jorge Alejandro Rosales Carrillo

**For their support in translation and style
correction:**

Lcda. Roxana Margarita Huevo Álvarez
Lcda. Amanda María Herrador Tobar
Lic. Josué Bezaleel Leiva Mejía
Lcda. Rosa Geraldina Mejía Paz
Lcda. Rocio Alejandra Romero Hernández
Inga. Milagro Carolina López de Flores
Dra. Stefani Guadalupe Campos Recinos
Ing. Rafael Ernesto Ramírez Ruíz
Lic. Luis Alfredo Ayala Ayala
Lic. Enrique José Aragón del Valle

For the infographic design and visual support:

Lcda. Vivian Guadalupe Carballo Pérez
Lic. Jorge Alejandro Rosales Carrillo
Lic. Henry Alexander Orellana Cortez
Lcda. Norma Ruth Avilés del Cid

About

Approach and Scope

ConSciencia Sanitaria is the National Directorate of Medicine's journal, coordinated by the CEO, managed by Clinical Research Unit, with the editorial team's support which comprises the Promotion and Advertising Unit, Strategic Alliances and Cooperation Unit, Technology Unit, and Communications Unit. The journal is open to the public and is directed towards academic, industrial, and governmental institutions national and international.

ConSciencia Sanitaria comes from the National Directorate of Medicine's acquired mission to safeguard the population's health through regulation and surveillance of pharmaceutical products, cosmetics, hygienics, chemical products, medical devices, and raw materials to guarantee their quality, accessibility, and efficacy. Hence, through this journal, scientific articles about health science, pharmaceutical and biomedical technology are published to bring these areas together to benefit decision making. This journal is published every six months.

Objective

To disclose scientific information about medication, medical devices, cosmetics, and other products regulated by the National Directorate of Medicines to use them rationally with scientific basis. These products' conclusions about the impact on the consumers' health will be founded on medicine supported by science.

Public

The journal aims to reach the pharmaceutical industry, health professionals, regulating agencies, and the consumers of the products regulated by the Directorate.

Ethical Aspects

Authors

The main writer must be available during the manuscript's submission period, from their review up to after publishing to oversee the queries and observations about their work. Likewise, the

writer must declare any interest conflict to the editor that may influence the research process.

Reviewers

The review is a voluntary academic collaboration process. The assigned reviewer will leave respectful constructive comments considering the provided evaluation criteria. The review results will be given after a month, once the submission has been accepted. In case of interest conflicts the reviewers must abstain from the reviewing process.

Editors

The editors must refrain from participating in the final decisions on those manuscripts which represent a conflict of interest. In the same way, the editors will not use any information from the manuscripts for their own benefit.

Corrections and retractions

In case the author identifies a relevant mistake within their manuscript, it will be mandatory to inform the journal's editor as soon as possible to publish a corrigendum. The new version will be published and the updates will be signaled, whereas in the previous version a notice will be added about an article's new version existence.

Plagiarism Policy

The manuscripts requesting to be published within the ConSciencia Sanitaria journal will be subjected to a text similarity plagiarism check. Those that are over 15% similarity will not be accepted.

Revision Process

The peer review process will apply to original manuscripts, systematic review and metaanalysis. The rest of the articles will be reviewed internally.

1. First step: the editorial committee will be responsible to classify the submitted articles according to the requirements of the author's guidelines, the style guide, as well as the congruity with the Journal and its goals. Also, the composition and the content's clarity of the manuscript will undergo a first revision. As a result of this first step, the manuscript will be:

- Not Accepted (In this case, the corresponding reasons will be communicated to the writers).

- Accepted with revision requests (the Editorial Committee members will refer a report to the authors requesting the corresponding modifications. Once they are revised, The article will be accepted for peer review)

- Accepted to be evaluated by experts.

2. Second step: the manuscripts will pass to an evaluation stage by external experts, which will be a double-blind assessment., i.e., neither the writers nor the advisors will know the parts' identities. The advisors will evaluate the originality, authenticity of the presented data, relevance for the Journal's target audience, terminology and congruity. The advisors will issue the recommendation to accept or reject the submitted manuscripts.

3. Third step: Once the report is received by the external advisors, the editor will communicate the decision regarding the manuscript to the author, requesting necessary revisions and establishing a deadline for submission. After receiving the updated document, the editor will review the changes, issuing new observations, and if necessary, new comments will be issued until the committee accepts the composition.

4. Fourth step: after passing the appraisals and revisions performed during the review, the manuscript will undergo a style correction, which will be executed by the DNM team. Publication rules, grammatical and spelling suggestions will be performed in this review. The document will be sent with a 'track changes' format. Then, the author will inform if accepts or rejects them.

5. Fifth step: Once the style correction is completed, the article is formatted into the journal's layout. The finalized galley-proof will then be sent to the author in PDF format for verification. At this stage, changes may be requested from the corresponding authors.

Privacy Policy

During the revision process, the ConSciencia Sanitaria Journal will not share information regarding the manuscripts' content, its reception, and its assessment, excluding the authors and the advisors. Furthermore, author's and advisor's personal information will be respected according to the Journal's purpose.

Advertising

The journal ConSciencia Sanitaria is not an authorized means to advertise or promote regulated and non-regulated products by the NRA as well as other products or services unrelated to a scientific journal.

Conflicts of interest

The authors of published articles are affiliated with the DNM, and there is no conflict of interest to disclose. The authors' opinions should not be interpreted or quoted on behalf of the DNM or taken as the agency teams' stance.

Financing disclosure

The authors of this article have not received any financial support for their research, authorship, or publication. The ConSciencia Sanitaria Journal does not receive any income from the authors, including courier or editorial processing fees for published articles.

Transfer of Intellectual Property Rights

Published articles are licensed under Creative Commons 4.0 CC BY: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

The authors retain all rights to the article and agree to allow its copying and distribution by any means, as long as the author maintains the article's authorship and acknowledgement without any other additional restrictions.

DNM Authorities

Board of Delegates

- Lcda. Verónica María Palomo Campos – Main delegate on behalf of the Health Ministry
- Dr. Amaury Morales Landrove – Pro tempore delegate on behalf of the Health Ministry
- Lic. Ricardo Arturo Salazar Villalta - Main delegate on behalf of the Consumer Advocacy Agency
- Dra. Diana Verónica Burgos de Montoya - Pro tempore delegate on behalf of the Consumer Advocacy Agency.
- Dra. Mónica Guadalupe Ayala Guerrero - Main delegate on behalf of the Social Security Salvadoran Institute.
- Lcda. Gilda Isabel Hernández de Hernández – Pro tempore delegate on behalf of the Social Security Salvadoran Institute.
 - Lic. Eugenio Tevez Castillo – Pro tempore delegate on behalf of the Finance Ministry.
 - Lcda. Raquel Martínez Martínez - Main delegate on behalf of the Economy Ministry.
- Lcda. Josselyn Beatriz Cruz Abarca - Pro tempore delegate on behalf of the Economy Ministry
 - Dr. Willber David Castro Godoy - Main delegate on behalf of the University of El Salvador.
- Dr. Guillermo Emilio Alvarenga Marroquín - Pro tempore delegate on behalf of the University of El Salvador.
 - Dra. María Celia Martínez Gómez - Pro tempore delegate on behalf of the Private Universities.

National Director

Lic. Noe Geovanni García Iraheta

Executive Director

Lic. Francisco Antonio Bosco Cortez Morales

Administration and Institutional Development Manager

Lic. Luis Alejandro Rivera Flores

DNM Editorial team

Editorial Council

- Editor Director
- Lic. Eduardo Antonio Svendblad Peña
- Graphic Editor
- Lic. Jorge Alejandro Rosales Carrillo
- Digital Editor
- Ing. Saúl Ismael Echeverría Rivera
- Ing. Christian Ricardo Bonilla Cruz
- Style Reviewers
- Lcda. Roxana Margarita Huevo

Scientific Committee

- Lic. Francisco Antonio Bosco Cortez Morales
- Lcda. María del Pilar Hernández

Dirección Nacional de Medicamentos

Blv. Merliot y Av. Jayaque. Edif. DNM, Urb. Jardines del Volcán, Santa Tecla, La Libertad Sur, La Libertad
Teléfono: (503) 2522-5000 / Correo electrónico: revistadnm@medicamentos.gob.sv



EDITORIAL

Noe Giovanni García Iraheta
National Director of Medicines

ConSciencia Sanitaria Journal was born in 2022 with the purpose of consolidating itself as a reference space for scientific research and to disseminate recent technical information about drugs, medical devices and other products regulated by the DNM. In the last two years, our journal has become a space that encourages critical thinking, analysis and research, based on a scientific foundation, with the main objective of transferring to the reader new knowledge, concepts and technical ideas, and contribute to the acumen of scientific knowledge necessary to promote a knowledge culture of the science world.

Since its inception, the Directorate has prioritized to guarantee the quality, safety and efficacy of medicines, medical devices, chemicals, cosmetic and hygienic products available to the population. In our institutional project of modernization as a regulatory body, not only is generating a space of scientific content; we have also been developing a complete transformation, to continue guaranteeing these priorities under the Sanitary Regulation Superintendence.

But this is not all, in the ConSciencia Sanitaria Journal we also wanted to continue innovating, and in this new issue the articles include the Spanish and English version. We must become a reservoir of quality scientific data and with the perspective of becoming better and better. In this new path, the SRS will always ensure the quality, efficacy, safety, availability, innocuity, accessibility and rational use of medicines for human and animal use, as well as cosmetics, food and beverages and agricultural inputs, which will allow us to strengthen the culture and mystique that identify the DNM, in other areas, but equally important. Our priority is the health of all!

Index

82

Isolation of *Enterobacter cloacae* in a pharmaceutical matrix containing amoxicillin and clavulanic acid

92

Review of requirements for drug registration according to RTCA 11.03.59.18

107

Impact of Gender Bias in Antimicrobial Resistance

108

Key considerations and stages in the development of clinical trials with medical devices: Regulatory Approach

118

Bioequivalence studies: main methodologies for design

126

Importance of the Regulation of Pharmaceutical Marketing

131

Activities subjected to SRS Surveillance

132

Usage of opium and its derivatives in pharmacotherapies in El Salvador

137

Career Opportunities in Pharma

138

New antibiotics authorized by referral agencies.
Brief communication

Isolation of *Enterobacter cloacae* in a pharmaceutical matrix containing amoxicillin and clavulanic acid

Williams Alexander Flores Ortiz

Pre and Post Drug Registration Quality Control Unit

National Directorate of Medicines

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

**Observational
original paper**

Received:
August 16, 2023

Accepted:
January 23, 2024

Published:
July 01, 2024

Abstract

Background: in recent years, clinical importance has been detected for the *Enterobacter cloacae* Complex due to its high resistance to various antimicrobials and its association with their inactivation and degradation, and also for its nosocomial pathogenicity.

Objective : to show the survival capacity of *Enterobacter cloacae* to a mixture of antimicrobial and beta-lactamase inhibitor. **Method:** the microbiological analysis method used in the present study corresponds to the direct method described in the general chapter 62 (Microbiological examination of non-sterile products: tests for specific microorganisms) of the Pharmacopoeia of the United States of America, which consists in placing the sample directly in the nutrient medium as preincubation, to complete the scheme with direct passages to broth and selective agar.

Results: from the determination of objectionable microorganisms, microbial growth was obtained, which was purified to perform preliminary tests for identification, obtaining short gram-negative bacilli in staining; in the oxidase test, no color change was obtained on the strip test, which indicates a negative result, and in miniaturized galleries the identification gave *Enterobacter cloacae* with a probability percentage of 100%. The results were obtained in the microbiological analysis (objectionable microorganisms) of a pharmaceutical matrix evaluated in

the Microbiological Analysis Quality Control Laboratory of the National Directorate of Medicines carried out in 2022. **Conclusion:** there is an evident resistance to antimicrobial drugs by *Enterobacter cloacae*, even when it comes to multi drugs, intended to block the action of beta-lactamases (which is the nature of the studied matrix) created by resistant microorganisms.

Keywords: *Enterobacter cloacae* Complex, bacterial resistance, isolation, microbiology, objectionable microorganisms.

Introduction

Bacteria over time have developed effective mechanisms to avoid the action of antimicrobials. These resistant infections are more difficult to treat, generating higher rates of morbidity and mortality, requiring more resources to control them, which generates a significant increase in health costs (García, C. 2018).

Bacteria of the genus *Enterobacter* are gram-negative bacilli belonging to the Enterobacteriaceae family, widely distributed in nature. They can be found in soil, water and as part of the microbiota of animals, insects and the human gastrointestinal tract. It includes 21 species within which the *Enterobacter cloacae* complex is defined (Silva and Martínez, 2018).

The amoxicillin-clavulanic acid association presents activity against a large number of enterobacteria, including those resistant to amoxicillin due to the production of broad-spectrum beta-lactamases such as TEM-1, TEM-2 or SHV-1. These beta-lactamases hydrolyze penicillins

(aminopenicillins [ampicillin, amoxicillin], carboxypenicillins [ticarcillin]) and, as mentioned, are sensitive to beta-lactamase inhibitors (Navarro, F. 2011).

The resistance of Enterobacteriaceae to antimicrobials has been increasing in the last 20 years. The main mechanism involved is the production of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs), which confers resistance to antimicrobials of different generations. The production rate of ESBLs by Enterobacteriaceae in Latin American countries is higher than in other regions of the world (García, C. 2018).

Among β -lactams, the Enterobacter cloacae complex is considered intrinsically resistant to aminopenicillins, first-generation cephalosporins and cefoxitin due to the presence of AmpC-type β -lactamases with different degrees of expression, which implies variable susceptibility to third and fourth generation cephalosporins. In addition, strains producing extended-spectrum β -lactamases have been described (Silva and Martínez, 2018).

Antimicrobial resistance (AMR), arises when bacteria change over time and stop responding to medications, making it more difficult to treat infections and increasing the risk of disease spread and the appearance of serious illnesses and even death. As a consequence of drug resistance, antibiotics and other antimicrobial medicines become ineffective, making infections increasingly difficult or impossible to treat (WHO, 2021).

Therefore, the need for the present study has the objective of demonstrating the survival of the Enterobacter cloacae complex against drugs intended to treat bacterial infections, even when these drugs have a deactivation mechanism against the resistance presented by bacteria such as clavulanic acid.

Materials and methods

-Glass bottle containing 90 mL of Casein and Soy Digested Broth

-Glass bottle containing 100 mL of MacConkey Broth

-Petri dishes containing 30 mL of MacConkey Agar

-10 μ L serological loops

-Sterile 10 mL and 1 mL tips

-Biosafety cabin

-10 mL and 1 mL pipettor

-Incubator at 42 °C – 44 °C

-Incubator at 30 °C – 35 °C

-MICROGEN ID Identification Galleries

The method used for the microbiological analysis was: Tests of Specific Microorganisms, determination of Escherichia coli, direct method (FEUM, 2021).

This study was carried out using the data generated in the quality control analysis to verify the microbiological purity of a pharmaceutical matrix containing amoxicillin and clavulanic acid, evidencing the contamination of Enterobacter cloacae that is of clinical importance, requiring confirmation of the data in a second analysis with a second analyst, carried out in September 2022 with the same batch of the initial sample, the analyzes were carried out under controlled conditions according to optimal microbiological laboratory practices (USP, 2022a) in the microbiology laboratory of the National Directorate of Medicines.

Growth promotion: Prior to the execution of the tests carried out, the quality control of the different culture media used is carried out, both for nutritional media and for selective and differential media, performing the growth promotion test using the microorganisms presented in Table 1 (USP, 2022b) (Ph Eur, 2022) (BP, 2022a).

Table 1. Growth promotion, inhibitory and indicative properties of the culture media

	Medio	Propiedad	Capa de prueba
Tests for bilis-tolerant gram-negative bacteria	Mossel broth for bacterial enrichment	Growth promotion	E. coli P. aeruginosa
		Inhibitor	S. aureus
	Red agar violet bilis glucose	Growth promotion + indicators	E. coli P. aeruginosa
Prueba para Escherichia coli	MacConkey broth	Growth promotion	E. coli
		Inhibitor	S. aureus
	McConkey Agar	Growth promotion + Indicator	E. coli
Prueba para Salmonella	Enrichment broth for Salmonella Rappaport Vassiliadis	Promoción de crecimiento	Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium o Salmonella enterica subsp. enterica serovar Abony
		inhibitory	S. aureus
	Agar Xylosa, liscina Deoxycolato	Growth promotion	Salmonella enterica subsp. enterica serovar Typhimurium or Salmonella enterica subsp. enterica serovar Abony
Pseudomonas aeruginosa test	Cetrimide Agar	promotes growth	P. aeruginosa
		inhibitory	E. coli

Selective and differential media for the determination of specific microorganisms, the following abbreviations correspond to the microorganisms presented in the different tests P. (Pseudomonas), E. (Escherichia), S. (Staphylococcus) (BP, 2022 b) .

Sample preparation and previous incubation: the sample is prepared by diluting 10 grams of the pharmaceutical matrix containing amoxicillin and clavulanic acid in 90 mL of digested casein and soy broth with additives (see Table 2) , which function is to neutralize the antimicrobial action of the pharmaceutical matrix. Once the pharmaceutical matrix is well incorporated into the broth (1 in 10 dilution), a second dilution is carried out by taking 10 mL of the homogenized sample and placing it in 90 mL of digested casein and soy broth with additives (1 in 100 dilution) (USP, 2022b).

It is incubated under controlled conditions (continuous monitoring) of temperature between 30 °C to 35 °C for a period of 18 to 24 h (FEUM, 2021).

Negative control: to verify the conditions under which the test has been carried out, the diluent selected without sample preparation is used as a negative control. No growth of microorganisms should be observed and this negative control must be subjected to the same conditions that the sample dilution faces (USP, 2022b).

Table 2. Ingredients for preparation of initial nutrient broth for Escherichia coli determination test

Casein and soy broth digest	
Pancreatic casein digest	17,0 g
Papaic soybean digest	3,0 g
Sodium Chloride	5,0 g
Dibasic potassium phosphate	2,5 g
Monohydrate glucose	2,5 g
Tween 80	5,0 g
Soybean lecithin	0,7 g
Purified water	1000 mL

The additives Tween 80 and lecithin are added to neutralize the antimicrobial action of the pharmaceutical matrix analyzed; g is used to indicate grams and mL to indicate milliliters (USP, 2022b)

Selection and subculture: once the incubation period is over, the incubated sample is shaken (1 in 100 dilution), 1 mL of the casein and soy broth digest is transferred to 100 mL of MacConkey broth and incubated under controlled conditions (continuous monitoring) temperature of between 42 °C to 44 °C for a period of 24 to 48 h (BP, 2022a). At the end of the incubation period, the MacConkey broth is shaken and 10 µL are subcultured on a MacConkey agar plate and incubated under controlled conditions (continuous monitoring) of temperature between 30 °C to 35 °C for a period from 6 to 72h (BP, 2022a).

Interpretation: Colony growth indicates the possible presence of E. coli. This is confirmed by identification tests. The product complies with the test if no colonies develop or if identification test results are negative (USP, 2022b).

Identification method: for the identification of the microorganism detected in the pharmaceutical matrix containing amoxicillin and clavulanic acid, a miniaturized gallery of biochemical tests of the Microgen GnA+B ID type was used (Microgen Bioproducts Ltd, 2009a).

The miniaturized galleries use a combination of biochemical test results to perform a characterization of the microorganism based on its metabolism through the use of different substrates, which are described in Table 3.

Table 3. Substrates used in biochemical tests

Miniaturized Microgen Identification Substrate Kit GnA+B ID					
Lysine	Ornithine	H₂S	Glucose	Manitol	Xylose
Ortho-Nitrophenyl galactoside	Nitrate	Indole	Urease	Voges Proskauer	Citrate
Tryptophan deaminase	Gelatin	Malonate	Inositol	Sorbitol	Rhamnose
Sucrose	Lactose	Arabinose	Adonitol	Raffinose	Salicine

Source: self made

It should be noted that all microorganisms detected during the execution of microbiological purity tests of specific microorganisms in the different pharmaceutical matrices are identified to the genus and species level with their respective probability percentage (Microgen Bioproducts Ltd, 2009a).

Statistical analysis: in the Microgen GnA+B ID report form, the substrates have been arranged in a set of 3 reactions, with each substrate being assigned a numerical value of 1, 2 or 4. The sum of the positive reactions for each triplet gives a single digit of the octal code used to determine the identity of the isolated microorganism (Microgen Bioproducts Ltd, 2009a).

The octal code is entered into the computer program to proceed with identification, which is a computer-assisted probability-based identification program. This determines the best range of tests to obtain maximum differentiation capabilities for the species under investigation. It generates a report of the five microorganisms in the database that are most likely to be found. The software generates an identification based on probability, percentage probability, and likelihood, with an analysis of the quality of differentiation, see Table 4.

Table 4. Percent probability of differentiation analysis

Porcentaje de probabilidad		Interpretación
Primera elección	Segunda elección	
99.9	<0.01	The first option is 10,000 times more likely than the second option, this means, both are well separated
99	<1	The first option is 100 times more likely than the second one, it means they are well separated
70	25	The first option is 3 times more likely than the second option, this means, both are badly separated.

This provides a measure of the extent of the 5 options as long as they are separated or differentiated from each other. (Microgen Bioproducts Ltd, 2009a)

Results

Growth promotion: The culture media used in the test where the presence of *Enterobacter cloacae* was detected were evaluated with fourth-passage ATCC mother strains, for which the different quality aspects of the culture medium were verified, determining: appearance of the medium of prepared culture, pH after sterilization, sterility test and growth promotion test see Table 5.

Table 5. Quality control results of the culture media used in the tests

Final opinion for the batch of culture medium											
Internal code	Parent Strain	ATCC number	Strain batch	Test batch	Lote de referencia	Appearance	Final pH	Sterility	Productivity	Selectivity	Determination
B12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9027	70006683	260722-3-2	120722-1-1	C	7.3	Complies with the test's requirements	2		A
	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	61864407								
	<i>Bacillus subtilis</i>	6633	70005675								
B12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	9027	70006683	300822-3-2	260722-3-2	C	7.3	Complies with the test's requirements	2		A
	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	61864407								
	<i>Bacillus subtilis</i>	6633	70005675								
B05	<i>Escherichia coli</i>	8739	48310201	050722-3-2	010622-1-1	C	7.2	Complies with the test's requirements	2	SC	A
	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	61864407								
A08	<i>Escherichia coli</i>	8739	48310201	120822-1-1	030622-1-1	C	7	Complies with the test's requirements	1.2	SC	A
	<i>Staphylococcus aureus</i>	29737	61864407								

Source: self made. The following abbreviations correspond to: C. (Complies), SC. (No Growth), A. (Approved), internal codes B12 (Casein and Soy Digested Broth), B05 (MacConkey Broth), A08 (MacConkey Agar)

Sample preparation and previous incubation: in the two analyzes carried out at different times and with different analysts, it was observed that, after the incubation period of the homogenized sample in casein and soy digested broth, it showed turbidity since the sample is of solid origin, therefore, we proceed to continue with the next phase of the analysis.

Negative control: the different culture media used in the different tests were evaluated at the same time as the samples, under the same conditions, and no growth was observed, resulting in the negative control being in compliance.

Selection and subculture: at this stage of the analysis, a color change was observed in the MacConkey broth to a light yellow color. This broth contains lactose, which, as indicated in the technical sheet with the presence of enterobacteria, degrades and produces acid and gas, the production of acid is detected by the purple bromocresol indicator, which turns yellow. Ox bile promotes the growth of several species of intestinal bacteria and inhibits that of microorganisms that do not live in the intestine (Merck, 2021a). When reading the MacConkey agar plates, a growth of circular, convex, pinkish colonies was observed, indicating suspicion for specific microorganisms.

Identification method: the suspicion was purified on nutrient agar, obtaining isolated, circular, cream-colored colonies. A colony was taken to perform preliminary tests for identification, obtaining Gram (-) short stains bacilli. While in the oxidase test, no color change was obtained on the reagent strip, which indicates a negative test so the miniaturized galleries were assembled. of Microgen GnA+B ID, see results in Table 6. The identification resulted in *Enterobacter cloacae* with a probability percentage of 100%.

Table 6. Identification tests of the microorganism isolated from a pharmaceutical matrix

Identification Tests	
Oxidase Test	Doesn't show blue/violet color in the oxidase detection strip
Gram Stain	Short Bacilli gram (-)
GnA+B galleries in first isolation	Enterobacter cloacae 100%
GnA+B galleries in second isolation	Enterobacter cloacae 100%
Octal code	27562745

Source: self made

Statistical analysis : Once the appropriate data table is created, it can be organized into a database (see Figure 1), based on the percentage of a given positive organism for a selected test.

Figure 1. Reaction pattern of the isolated strain

Results Introduction			
Octal Code 27562745			
- LYS	Lysine Decarboxylase	+ ORN	Ornithine Decarboxylase
+ GLU	Acid from Glucose	+ MAN	Acid from Mannitol
+ ONP	ONPG	- IND	Indole
+ VP	Voges Proskauer	+ CIT	Citrate Utilization
- GEL	Gelatin Liquefaction	+ MAL	Malonate Utilization
+ SOR	Acid from Sorbitol	+ RHA	Acid from Rhamnose
+ LAC	Acid from Lactose	- ARA	Acid from Arabinose
+ RAF	Acid from Raffinose	- SAL	Acid from Salicin
- H2S	H2S Production	+ XYL	Acid from Xylose
+ UR	Urea Hydrolysis	- TDA	Tryptophan Deaminase
- INO	Acid from Inositol	+ SUC	Acid from Sucrose
- ADO	Acid from Adonitol	- ARG	Arginine Dihydrolase

Source: own elaboration using Microgen ID software version 2.0.8.33

Figure 2 . Result obtained from the microorganism under study in the identification galleries of the GN-ID system panel A and B

GN-ID A+B PANEL REPORT FORM

Lab. No.	Specimen Type: Lim356122 Agar Macconkey
ID-049122	Date: 25/08/22

Well Number				GN A wells												GN B wells											
Reaction	Oxidase	Motility	Nitrate	Lysine	Ornithine	H2S	Glucose	Mannitol	Xylose	ONPG	Indole	Urease	V.P.	Citrate	TDA	Gelatin	Malonate	Inositol	Sorbitol	Rhamnose	Sucrose	Lactose	Arabinose	Adonitol	Raffinose	Salicin	Arginine
Result	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	+
Reaction index	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1	4	2	1
Sum of positive Reactions	N/A			2			7			5			6			2		7			4			5			

Octal Code: 27562745

Final Identification: Enterobacter cloacae

The calculation of probabilities of an unknown isolated strain is carried out (binomial theorem) for each species in the database, see Figure 3.

$$A/100 * (1 - B/100) * C/100 = \text{probability}$$

Figure 3. Degree of differentiation of each identification option with respect to the other options

Identification Analysis					
	Enterobacter cloacae	Enterobacter dissolvens	Enteric Gp69	Enterobacter aminogenus biogp	1 Enterobacter hommaechei
ID selected option	SI	No	No	No	No
Probability	1/18,607	<1/10,000,000	<1/10,000,000	<1/10,000,000	<1/10,000,000
Probability percentage	100%	<0.01%	<0.01%	<0.01%	<0.01%
Likelihood	0.03%	<0.01%	<0.01%	<0.01%	<0.01%
Human-isolated strain	SI	No	No	SI	No
Test against					
Test 1		ARA (99.9%)	ARA (99.9%)	ARA (99.9%)	ARA (99.9%)
Test 2	ARA (99.9%)	SAL (99.9%)	SAL (99.9%)	UR (0.1%)	SOR (0.1%)
Test 3		LAC (0.1%)	UR (0.1%)	SOR (9%)	RAF (0.1%)
Additional Test	SI	SI	SI	SI	SI
Acid from Dulcitol	15%	0.1%	99.9%	0.1%	87%
Acid from Melibiose	90%	99.9%	99.9%	99.9%	0.1%
Motility (37°C)	95%	0.1%	99.9%	92%	52%
Esculin Hydrolysis	30%	99.9%	99.9%	91%	0.1%
Acid from glycerol	40%	0.1%	0.1%	0.1%	4%
Additional comments		18			16
16. Formerly enteric group 75 J. Clin. Microbiol. (1969) 27: 2046-2049					
18. Formerly Erwiniia dissolvens J. Clin. Microbiol. (1986) 23: 1114-1120					

Source: own elaboration using Microgen ID software version 2.0.8.33

Discussion:

The presence of *Enterobacter cloacae* in an antimicrobial indicates the capacity of this microorganism to survive this agent which is because its genetic material has changed, this is why it becomes of pharmaceutical interest to study it at a molecular biology level, since this way the metabolites generated by these microorganisms can be known. Although this pharmaceutical matrix has an antimicrobial, it also has a beta-lactamases blocking agent, which does not allow microorganisms to survive the antimicrobials.

In order to have a broader picture of the impact that this isolation of *Enterobacter cloacae* may generate, it is necessary to evaluate the stability of the pharmaceutical matrix and verify throughout its useful life how this finding impacts, and thus, verify if this microorganism is capable of degrade an antimicrobial through the assessment of the different active ingredients present in it.

The limitation in the research, in order to expand and reinforce the study, was the lack of installed capacity to evaluate resistance tests to the different types of antimicrobials that follow various mechanisms of action, in order to verify the impact on AMR that this isolation can mean. This is the result of a microorganism that has been isolated from a matrix that has a mixture of drugs that are intended to block the resistance capacity of the microorganisms. There has also been a limitation in carrying out tests at the genetic level and to determine the causes of the defense mechanism presented by the isolated bacteria.

With this research, it has been possible to expand the collection of wild microorganisms that the DNM microbiology laboratory has, which is expanding with the different isolates obtained that in the future will support a research that can be carried out about the AMR it can present to different pharmaceutical products destined to bacteria eradication. This creation of strains could be used as a general plan in the making of a series of algorithms that allow us to confront this type of microorganisms in health emergency situations and at the same time have a good understanding of the root cause of the different phenomena that lead to the generation of resistant microorganisms to antimicrobials.

If resistance to multiple antimicrobials is confirmed, we could classify *Enterobacter cloacae* as a new super bacteria, having serious consequences for antimicrobial treatment regimens in health systems.

One of the main applications for which the present study can be used is to avoid recommending or administering mixtures of amoxicillin and clavulanic acid to patients who have proven clinical symptoms of *Enterobacter cloacae* infection.

Conclusion

In the microbiological purity test of specific microorganisms from a pharmaceutical matrix containing antimicrobial agents, *Enterobacter cloacae* was isolated, an opportunistic microorganism that is capable of populating the human intestine and causing infectious diseases.

For the analysis of pharmaceutical products containing antimicrobial agents, it cannot be assumed that they are free of contamination. In the present study it can be demonstrated that they can be contaminated for different reasons, but what is important is the ability of the analyst to detect and demonstrate them, the ability to neutralize the antimicrobial effect by the different methods that exist, such as the use of inhibitory substances or carrying out serial dilutions, which for this study both methods were chosen.

It is recommended for laboratories manufacturing antimicrobial products to carry out microbiological evaluations of all the raw materials involved in the manufacture of these products, as well as to carry out all quality controls, both on raw materials and the finished product, using the different forms of inactivation of the antimicrobial agents.

Bibliographic references

1. García, C. (2018). Resistencia antimicrobiana. *DIAGNOSTICO*, 57(2) 79-81. <https://doi.org/10.33734/diagnostico.v57i2.81>
2. Silva, F. y Martínez, P. (2018). Complejo *Enterobacter cloacae*. *Revista chilena de infectología*, 35, 2. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000300297>
3. Organización Mundial para la Salud [OMS] (2021): Resistencia a los antimicrobianos.
4. Navarro F., Calvo J., Cantón R., Fernández F., Mirelis B. (2011) Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en microorganismos gramnegativos, *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 29, 524-534. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.03.011>
5. Farmacopea de los Estados Unidos de América [USP], 2022. ÓPTIMAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO MICROBIOLÓGICO, 1117.
6. Farmacopea de los Estados Unidos de América [USP], 2022. Examen Microbiológico de Productos No Estériles: Pruebas de Microorganismos Específicos, 62.
7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos [FEUM] (2021). Pruebas para microorganismos específicos: *Escherichia coli*.
8. Farmacopea Europea [Ph. Eur.], 2022. Examen Microbiológico de Productos no Estériles (prueba para microorganismos específicos) 2.6.13
9. Farmacopea Británica, [BP], (2022) Examinación microbiológica de productos no estériles.
10. Farmacopea Británica, (2022) Propiedades promotoras del crecimiento e inhibitorias de los medios, idoneidad de la prueba y controles negativos.
11. Microgen Bioproducts Ltd (2009). Microgen GnA+B ID instructions for use. <https://www.kemitekskimya.com.tr/files/101200b4084682.pdf>
12. Microgen Bioproducts Ltd (2009). Gram Negative Bacillus Training Manual. <https://www.kemitekskimya.com.tr/files/101200b4084682.pdf>
13. Merck Millipore, (2021). MacConkey Broth acc. harm. EP/USP/JP ficha técnica. https://www.merckmillipore.com/GT/es/product/MacCONKEY-broth,MDA_CHEM-105396?ReferrerURL=https%3A%2F%2Fwww.google.com%2F#anchor_DS

Review of requirements for drug registration according to RTCA 11.03.59.18

Génesis Ramírez Ramírez¹, Monserrat Madrigal de la Selva², Jorge Andrés Pacheco Molina³, Juan José Mora Román⁴

¹Licenciada en Farmacia, Departamento de Asuntos Regulatorios,

²Licenciada en Farmacia, Departamento de Asuntos Regulatorios

³Doctor en Farmacia, Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, San José, Costa Rica.

 ⁴Máster en Bioquímica, Departamento de Farmacia Industrial, Facultad de Farmacia, San José, Costa Rica.
Laboratorios Stein S.A., Cartago, San José
revistadnm@medicamentos.gob.sv

Original paper

Received:
January 12, 2024

Accepted:
May 27, 2024

Published:
July 01, 2024

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Abstract

Medications are substances or products to diagnose, cure, mitigate, treat, or prevent diseases. For its marketing and distribution in a country, a marketing authorization is required to ensure compliance with territorial legislation. In the case of Central American nations, there is Central American Technical Regulation (RTCA, for its Spanish acronym) 11.03.59.18. Therefore, the objective was to identify compliance with the requirements established in such guidelines by Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, and Panama. To this end, an exhaustive review of the document was made.

Then, a list of the main obligations for the registration and renewal procedures of medicines for human use that apply to the States Parties to the General Treaty of Central American Economic Integration was established. Next, other specific provisions indicated by the legislation and regulatory authorities of the states mentioned above were investigated. This search was complemented by communication with regulatory affairs officers in each nation. After their review, it was shown that, despite the countries' compliance with the aspects established in the RTCA, it is

usual to find some differences in the processing linked to each territory's legislation, adding complementary elements that must be incorporated. Thus, its comparison and delimitation are a basis for analyzing which aspects could be subject to harmonization and convergence by Central American regulatory authorities.

Keywords: regulatory affairs, medicines, marketing authorization, Central American Technical Regulation, harmonization.

Introduction

The medications, according to the U.S. Food and Drug Administration (FDA), are substances or products used to diagnose, cure, mitigate, treat or prevent diseases. they may affect the body structure or some function (United States Food and Drug Administration, 2017). Within the Costa Rican legal framework, there are other definitions. Based on what the N° 5395 General Law establishes it is defined as 'any substance or natural product, synthetic or semi-synthetic and any mixture of such substances or products used for the diagnosis, prevention, treatment and relief of pathologies or abnormal physical states, or its symptoms and for the people's organic function reestablishment or modification' (Asamblea Legislativa de Costa Rica, 2022). Marketing authorization that guarantees compliance with what is established in its legislation is required

to be commercialized and distributed to different countries. It corresponds to a process in which the presented information is assessed and validated, ensuring its quality, safety, and efficacy. The procedure is performed by the National Regulatory Agencies (NRA) to grant wholesale distribution authorization and purchase within the territory (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2013).

The regulatory affairs departments of pharmaceutical industries are responsible for collecting and submitting the documentation required by regulatory authorities to obtain authorizations. Thus, ensuring that safe and efficacy products are available to the population (Narang et al, 2021).

Central American Technical Regulation (RTCA) 11.03.59.18, aims to establish conditions and requirements to grant marketing authorization for medicines intended for human use. This applies to those who manufacture or import, either natural or legal persons for its commercialization in Central America. Within its scope of application, magistral, biological and biotechnological preparations are not included if there is registry legislation (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2021).

In addition, it is important to keep authorizations in force through renewals, according to the guidelines of each territory. This ensures that the information and the validity of the market authorization are updated. (Presidencia de la República y Ministerio de Salud, 2022).

The medications are health affair products, because their composition, usage, and function may affect people's health. For this reason, they are strictly regulated (Narang et al, 2021). Despite the harmonization implemented in Central America through the RTCA for member states, each country still has its own regulations. This results in the requirements varying depending on the country.

Hence, the objective of this research is to identify the compliance with requirements established in the RTCA 11.03.59.18 by Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua, and Panama, to provide information about these procedures from the regulated parties or marketing authorization holders' perspective.

Materials and methods

An exhaustive revision for the RTCA 11.03.59.18 was carried out (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2021), which is the current version, coming into force on January 3rd, 2022. The revision set the basis to establish a preliminary list of the main obligations for registration and renewal processes for human use medication that applies for The State Parties to the General Treaty of Central American Economic Integration. Afterwards, the differences in matters of specific provisions implemented by each legislation were determined. Subsequently, to verify the similarity degree's provisions required by the State Parties about this document, different dispositions given by the legislation and regulatory authorities from Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua and Panama were found. The revised documents are listed in Figure 1. This research was complemented by the communication with the regulatory affairs officers in each nation.

Figure 1. Legislation, guidelines and complementary material reviewed for the examination in registration, renewal, and post- marketing authorization changes in human use medications

Country	Legislation, guideline, or complementary material issued by the regulatory authority
Costa Rica	Medicines' first batch marketing processes guidance (Unidad de Normalización y Control, 2019)
El Salvador	Decree 34: Foreign Market Authorization Special Guidelines (Ministerio de Salud, 2013)
Guatemala	Government Agreement N° 712-99: Medicines and Byproducts Health Control Guidelines (Presidente de la República, 1999) Technical Norm 36-2010: Pharmaceutical Products and Byproducts Market Surveillance (Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos, 2010) Pharmaceutical Reference Standard Health Registration Renewal Request (F-AS-f-05, version 14-2021) (Unidad de Autorizaciones Sanitarias, 2021a) Pharmaceutical Products' Registration Renewal Request (F-AS-f-09, versión 18-2021) (Unidad de Autorizaciones Sanitarias, 2021b) Pharmaceutical Reference Standard Market Authorization Request (F-AS-f-04, versión 21-2022) (Unidad de Autorizaciones Sanitarias, 2022)
Panama	Law 1 from January 10th, 2001: About Medications and Other Human Health Products (Asamblea Legislativa, 2001) Executive Decree N° 95 (Ministerio de Salud, 2019).

Results

Central American Technical Regulation 11.03.59.18 (RTCA by its acronym in Spanish) compliance with the established requirements by Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, Nicaragua and Panama.

The following figures are based on the RTCA requirements to determine the compliance that the corresponding States Parties maintain. Also, with the help of the information provided by the Regulatory affairs officers from the concerning States, those requirements with additional provisions were complemented based on the health authorities and its legislation. Figures 2, 3 and 4 contain the information. The footnote's objective at the end of each figure is to provide a useful tool for those who are in charge of chemical synthesis substances marketing authorization in Central America.

Figure 2. Comparison of the requirements compliance for the co-packaged medications registration in the Central American countries

Requirement	Costa Rica	El Salvador	Guatemala	Honduras	Nicaragua	Panama
Signed and stamped request by the regulatory affairs officer	Yes	Yes ¹	Yes	Yes	Yes	Yes
Co-packaging and draft labels insert	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Scientific information supporting the treatment scheme	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Receipt slip	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Additional requirements according to the regulatory authority						
Document issued by the holder or the legal representative who declares the change	N/A	N/A	Yes ²	Yes	N/A	N/A

¹It includes the attorney in fact signature of the importing country.

²This requirement is included and the procedure is carried out as a post-registration change that requires previous approval by the National Regulatory Agencies (NRA).

Figure 3. Comparison of the requirements compliance for medications registration or new registrations in the Central American countries

Requirement	Costa Rica	El Salvador	Guatemala	Honduras	Nicaragua	Panama
Signed and stamped request by the regulatory affairs officer	Yes	Yes ¹	Yes	Yes	Yes	Yes
Powers of attorney granted by the holder that ascertain legal or technical representation to the natural or legal persons according to the regulatory legislation of the country ²	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Certificate of a pharmaceutical product or World Health Organization (WHO)-CPP model, original or authenticated copy ³	Yes	Yes	Yes ⁴	Yes	Yes	Yes
Certificate of Free Sale or CLV (by its acronym Certificat de Libre Vente, in French) (submitted when the CPP is not issued) ⁵	Yes	Yes	Yes ⁴	Yes	Yes	Yes
Certificate of Good Manufacturing Practices or GMP (in case the CPP is not issued), issued by the regulatory authority of the country or countries where the manufacturing is carried out. ^{7,8}	Yes	Yes	Yes ⁴	Yes	Yes	Yes
Manufacturing contract or extract related to the manufacturing contract ⁹	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Complete qualitative-quantitative formula per unit of dose ¹⁰	Yes	Yes ¹¹	Yes	Yes	Yes	Yes
Product's monographs, substantiated on official literature ¹²	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes ¹³
Analysis methods in accordance with the current RTCA (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2008a)	Yes ¹⁴	Yes ¹⁴	Yes	Yes ¹⁴	Yes ¹⁴	Yes

Organoleptic, physical, biological and microbiological finished product specifications, in accordance with the current RTCA (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2008a)	Yes	Yes	Yes ¹⁴	Yes	Yes	Yes
Primary, secondary and insert packaging labels, either the original or draft labels, in accordance with the current RTCA (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2014)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Stability study report in accordance with the current RTCA (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2011)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes ²⁰
Safety and efficacy studies, as per sections from 7.11.1 to 7.11.5 of RTCA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Finished product samples (according to harmonized amount) to carry out the analysis in accordance with the current RTCA (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2008a) ¹⁷	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Analytical standards: a) Primary or standardized raw materials b) Related substances and/or degradation products (the authority evaluates their need according to health risk) ¹⁸	Yes	Yes ¹⁹	Yes ²⁰	Yes ²¹	Yes	Yes
Receipt slip	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Finished product sample	N/A	N/A	N/A	N/A	Yes ²²	Yes

¹ It includes the regulatory affairs officer's signature from the importing country.

² Original or authenticated copy.

³ In Costa Rica, El Salvador, Guatemala and Honduras it is also accepted when it has been issued by a reference regulatory authority even when it is not the country of origin, or title holder in cases of first-time registration whose safety and efficacy have not been documented in official literature yet.

⁴ Must be only the original document.

⁵ An authenticated or certified copy of the legalized document is accepted in case the CLV authorizes two products or more

⁶ Only allowed if a country of origin is not part of the WHO Quality Certification System for Pharmaceutical Products thus does not issue CPP.

⁷ Must be an original legal document or authenticated copy.

⁸ Presented if the CPP does not contain information related to the GMP, in the case it is not a WHO format CPP or when there are establishments which are involved in the manufacturing that are not from the country where the CPP is issued.

⁹ To present original or authenticated copy with the information from section 7.4 from the RTCA when applicable.

¹⁰ Original signed and stamped by the manufacturing laboratory regulatory affairs officer or product's holder (sections 7.5.1 to 7.5.7 of the RTCA). It is not submitted if it is complete in the CPP or CLV.

¹¹ It is included, despite being complete in the CPP or CLV.

¹² It must correspond to the pharmaceutical form of the medication to be registered and may include other presentations or concentrations.

For products registered with a strict regulatory authority listed by the WHO, the holder can use published monographs from this authority (Section 7.6 of the RTCA)

¹³ It requires to include warnings regarding published excipients issued by the current European Medicines Agency (EMA) guidelines. It also requests to include active ingredient safety notes issued by the Ministry of Health (when applicable).

¹⁴ It is necessary to present a disclaimer when a RTCA established trial is not performed.

¹⁵ Signed and stamped by the regulatory affairs officer.

¹⁶ Only the climate zone IV b applies for long-term studies in controlled conditions.

¹⁷ Requested post-registration certificates, except for Guatemala and Panama, where they are

requested at the beginning of the process, before its approval.

¹⁸ Presented with their respective analysis, excluding official pharmacopeia samples, and are requested after the marketing authorization certificate has been obtained.

¹⁹ Each raw material must be labeled with: name, manufacturing laboratory, batch, manufacturing date, expiration date, purity and storage recommendations. The data and the analysis certificate must match.

²⁰ Requested at the beginning of the process.

²¹ Requested at any moment during the registry lifespan, according to the quality control analysis submission by the laboratory in charge.

²² An approval must be requested when packaging colors do not match with records'. Also, the specimen expiration date must be greater than a year regarding the presented date.

In terms of artwork presentations, there are significant variations according to each country.

For Nicaragua draft label and a copy of any finished product presentation must be facilitated, for Costa Rica and Honduras only drafts are provided, and concerning El Salvador, the alveolar distribution of blisters packs must be attached. In addition, in Panama both drafts and originals are provided, thus complying with the copy of the finished product, and in Guatemala the revision date and the version must be stated on the insert along with the drafts.

Figure 4. Market authorization renewals in Central American countries requirement compliance comparison

Requirement	Costa Rica	El Salvador	Guatemala	Honduras	Nicaragua	Panama
Market authorization renewal request signed and stamped by the title holder or legal representative.	Yes	Yes ¹	Yes	Yes	Yes	Yes
Affidavit issued by the title holder, legal representative or registry officer regulatory affairs officer stating that the product's information or characteristics have not been modified since the previous modification request ²	Yes	Yes ³	Yes	Yes	Yes	Yes
CPP as the WHO model, original or authenticated copy ⁴	Yes	Yes	Yes ⁵	Yes	Yes	Yes
CLV (presented when CPP is not issued) ⁶	Yes	Yes	Yes ⁷	Yes	Yes	Yes
GMP certificate (presented when CPP is not issued) issued by the country's regulatory authority or countries where manufacturing is carried out. ⁸	Yes ^{9,10}	Yes ^{9,11}	Yes ^{9,10}	Yes ^{9,10}	Yes ^{9,10}	Yes ^{9,11}
Original product labeling (primary, secondary and insert) as it is marketed, according to current RTCA (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2014) ¹²	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Current stability study report for product renewals that have not previously presented a long term study according to the current RTCA (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2011)	Yes ¹³	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes ¹³
Receipt slip	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Renewals with modification requirements	It includes the above requirements, with the exception of the affidavit of no changes					
Qualitative and quantitative composition by unit dosage form ¹⁴	Yes	Yes ^{13,18}	Yes	No	Yes	Yes ¹⁷
Organoleptic, physical, biological and microbiological finished product specifications, according to current RTCA (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2006a)	Yes	Yes ¹⁷	Yes ¹⁸	No	Yes	Yes ¹⁷
Powers that ascertain legal and/or technical representation by the title holder to the natural or legal persons according to their country's legislation ¹⁹	Yes ¹³	Yes	Yes ²⁰	Yes ¹⁵	Yes	Yes ¹⁶
Contract Manufacturing Agreement or extract related to the contract manufacturing agreement ²¹	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes

¹ It includes the regulatory affairs officer's signature from the importing country.

² Must be legalized if it is issued abroad.

³ It may also be signed as well by the regulatory affairs officer from the importing country.

⁴ In Costa Rica, El Salvador, Guatemala and Honduras it is also accepted when it has been issued by a strict regulatory authority even when it is not the country of origin, or title holder in cases of first-time registration whose safety and efficacy have not been documented in official literature yet.

⁵ Must be only original documents.

⁶ An authenticated or certified copy of the legalized document is accepted in case the CLV authorizes two products or more

⁷ Only allowed if a country of origin is not part of the WHO Quality Certification System for Pharmaceutical Products thus does not issue CPP.

⁸ Must be original legal document or authenticated copy.

⁹ Presented if the CPP does not contain information related to the GMP or in case the CPP is not in WHO format.

¹⁰ Presented where the manufacturing stakeholders are not from the country that issued the CPP.

¹¹ Presented if the CPP is not issued or if it does not count with the GMP compliance form from the manufacturing stakeholders.

¹² Labels in Spanish are accepted stating that the product has not been marketed through an affidavit issued by the regulatory affairs officer.

¹³ A disclaimer must be issued stating the studies are found in their records.

¹⁴ Original document signed and stamped by manufacturer's officer or title holder (section 7.5.1 a 7.5.7 from RTCA). Not presented if it is completed within CPP or CLV

¹⁵ Presented within renovation with or without changes.

¹⁶ Included even though it is stated within CPP or CLV.

¹⁷ Applies according to the requested post-marketing changes.

¹⁸ Signed and stamped by the regulatory affairs officer.

¹⁹ When there is a designation change or when it is not in the records (original document or authenticated copy)

²⁰ Also presented if no changes have been made to the product in the last five years.

²¹ Present original document or authenticated copy with information from RTCA section 7.4 when applicable.

Concerning the labeling, Costa Rica requires the finished product pictures submission as is in the market. In case it is not being marketed yet, the drafts are issued next to a packaging's non-commercialization declaration when applicable. On the other hand, in El Salvador it is necessary a non-commercialization statement which must contain an estimated date to begin this activity (if applicable). In Nicaragua, an affidavit is necessary only when the medication has never been marketed. Otherwise, it is necessary to present a physical sample of any size. Additionally, for Guatemala, Honduras and Panama the drafts must be sent. In Guatemala the revision date and its version number must be stated in the insert.

Discussion

Co-packaged medication registry As shown in Figure 2, all the requirements for the co-packaged medications are met. It applies to those that possess two or more previously authorized formulations and are combined to be sold and used in a specific medical disorder (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2021). These presentations are useful to make the adherence to a treatment easier (Adkins, 2019).

The procedure requests must be signed by the regulatory affairs officer and the attorney in fact only in El Salvador whilst the RTCA requires only the regulatory affairs officer's signature. In addition, Guatemala states the registry must include a statement by the title holder specifying a change is being requested. The differences can be attributed to a legal disposition or complementary local regulation by the country (Figure 1) and it is applied by the NRA. Hence, additional information is needed to comply with the requirement. This situation also occurs in the following procedures:

Registry of medications

The compliance with the requirements by the regulatory entities from the concerning territories is evident in figure 3. Regarding some divergences, the RTCA allows to present a CLV when a CPP is not issued, although in Guatemala and Panama this presentation has its conditions, as detailed in the figure's footnotes. The CPP is intended to confirm the marketing authorization status and compliance with GMP principles or equivalent standards, supporting the regulatory processes in importing countries (Human Medicines Division, 2023).

The CPP promotes the convergence and simplification of practices to enhance the pharmaceutical market globalization, the regulatory environment and the lifespan management of the product (Rodier et al, 2021).

On the other hand, The CLV is a document which certifies that it is freely commercialized in the exporting country. Consequently, it is registered there (Ministerio de Salud, 2023). Its counterparts do approve a CLV in the presented documentation, which may mean the requirement is interpreted differently by the Member States. The WHO recommendations address its use when the exporting nation is not subscribed to the certification scheme of the organization; hence, the CPP is not issued (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica, 2013).

Regarding the monographs to present, they contain information about the quality of a medication, including identity, purity and performance; also, the trials to validate a medication and that its components are in accordance with the necessary criteria (United States Pharmacopeia, 2023). Panama asks to attach the information to the safety notes of the main ingredients issued by the Health Ministry.

This is vital, because during the products' lifespan constant monitoring is carried out during the pharmacovigilance, regardless whether they count on a marketing authorization or not. This is a public health activity whose objective is to identify, quantify, assess, and seek the associated risks to its use (Presidencia de la República & Ministerio de Salud, 2015).

The main objective is to identify the adverse reactions other than the previously described and to generate the causal hypothesis between a substance administration and the occurrence of an undesirable effect. It also determines the relationship among these reactions and the conditions, the medication circumstances or pathologies in the human being (Ramírez Bianchini et al, 2016). An established system is crucial to effective regulatory structures, as it guarantees effective monitoring of the safety and effectiveness of health products, as well as the favorable benefit/risk profile of each one (Stegmann et al, 2022).

The pharmacovigilance regulatory function involves the reporting of suspected medication adverse reactions. This information is under periodic review by the entity with the objective of identifying safety issues derived from its usage. Other activities are related to the post-marketing studies, constituted by clinical or epidemiological studies under regular usage conditions (Presidency of the Republic & Ministry of Health, 2015).

Another aspect is the analytical methodology, which establishes different methods, including the active ingredient quantification (Sánchez-Hoyos et al, 2016) and the determination of formulation impurities (Quiñones-García et al, 2015). The tests suggested by the current RTCA must be complied with, according to the specifications of each, following the official pharmacopeias or the manufacturer or the holder statements in the marketing authorization (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2008a). Thus,

if a required test is not carried out, a letter must be attached to justify why it is not included. It applies for Costa Rica, El Salvador, Honduras and Nicaragua.

The labeling of pharmaceutical products corresponds to a tag, punching, or other descriptive or graphic material that is written, oilboarded, embossed, relief printed, or printed on the medication, its container or its package which purpose is to inform people (Herrera Viquez et al, 2020). The revision for the current RTCA is vital (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2014) for all countries that present label drafts and, concerning El Salvador, the alveolar distribution in the primary packaging as a blister must be identified. At the same time, Guatemala requires that the insert contains its version number and revision date.

Regarding its stability, the studies contribute to determine its shelf life, evaluating packaging and sealing elements covering as well the physical, chemical, microbiological, therapeutic, and toxicological specifications (Peeraer, 2023). Consequently, it is vital to ensure the product or main ingredient keep their properties within the quality standards and it also allows data acquisition about its storage (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2011).

To determine physical, chemical, biological and microbiological properties during the expiration period the studies must be performed in controlled storage environments. This implies the compliance with the guidelines depending on the climate zone where the manufacturer is located and where the medication is distributed (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2011).

The RTCA state parties correspond to the climate zone IV - warm/humid. This is divided in (Council of Ministers Central American Economic Integration, 2011):

► IV a: warm/humid with a $30 \pm 2^\circ \text{C}$ y $65 \pm 5 \%$ relative temperature and humidity storage conditions, respectively.

► IV b: warm/humid with a $30 \pm 2,1^\circ \text{C}$ y $75 \pm 5 \%$ relative temperature and humidity storage conditions, respectively.

Panama has a very humid tropical climate and adopts the climate zone IV b according to its legislation, it possesses more critical humidity and temperature aspects to evaluate stability (Ministerio de Salud, 2009). This information was added because Panama was not previously a member of the States party to the RTCA.

Regarding the finished product samples, these are required for quality control analysis and to verify that the medication complies with the submitted information. However, each has their own procedure and stakeholders. Sanitary registration renewals Based on obtained information, a division on renewals with and without variations was carried out.

Renewals without variations

The nations which comply with the requirements raised by the RTCA can be observed on figure 4. Among the found differences is the responsible for signing the renewal application documents and the statement of affidavit which indicates the formulation has not varied since the last authorized modification. In El Salvador, any application for each of those procedures (including registration and post marketing authorization variations) must be signed for the regulation affairs officer and the attorney in fact. The RTCA states the statement of affidavit is issued by the holder, the legal representative or the regulation affairs officer. Hence, it can be signed by the importing country's power of attorney.

On the other hand, the original CPP must be presented in Guatemala, while in the other members an original or copy is allowed, according to the RTCA. The CLV, as well as for new registration procedures, if the country can issue the CPP is not allowed for Guatemala and Panama.

In relation to GMP requirements, they do not differ among territories and comply with what the RTCA establishes. However, it is important to note that if a CPP does not include GMP information, the certificates of the laboratories involved in its manufacturing must be presented. This scenario may occur when the CPP does not follow the WHO model or when laboratories outside the country of origin, where the CPP is issued, are involved in the manufacturing process.

Conversely, the labeling has a partial compliance, since the RTCA requires original labeling and this only occurs in Nicaragua where a sample of any presentation is required. In the rest of the countries, drafts or pictures of their current commercialization are submitted. If it is not being marketed, an affidavit stating it is submitted and only drafts are submitted.

Its revision is imperative since all the submitted information must be verified to ensure its compliance in labeling guidelines, that they are according to the last approved drafts and they are being adequately marketed.

The stability study is complied with in all countries as a complement, but in Costa Rica and Panama a disclaimer is issued to state that (in controlled conditions) it is already on file. If the long term stability study has not been presented, it must be done at that time. Finally, in Honduras the file as a whole is required. Moreover, a disclaimer can be sent that the qualitative-quantitative formula, analysis methods and analytical validation (evaluations to verify an analytical test system is adequate for its purposes and is capable of providing beneficial and legitimate data) (Rao, 2018), the monograph and specifications (define limits to establish whether the trials are acceptable) (Oosterhuis, 2017) are already on file.

Variations

In Renewals due to Variations the same documentation is submitted, except the affidavit that has not undergone any changes. Moreover, it is imperative to provide when applicable the qualitative-quantitative formula (list of ingredients with their respective quantities or concentrations) (Arias, 1999), the finished product specifications, the powers of attorney, and the manufacturing contract. This is true in all cases except Honduras where a renewal and the changes must be submitted as different procedures making the latter to be presented if it is necessary according to the changes.

Finally, it is necessary to evaluate the local norms' existence. For example, in Guatemala and Panama the waste management plan is required. This includes medication that has been expired, unused, spilled, recalled, damaged, contaminated or any other reason (Mohammed, 2021). Guatemala requires as a complement the same requirements as in new registries: safety information, the last safety and efficacy analysis if they have not been documented. The main difference is that at any given time the analytical standards could be required for their analysis. However, not all renewed products are subjected to analysis. On the other hand, within the renewals with variations the analytical methodology, its validation and monograph are required.

Conclusions

After the requirements review with the different member states regulatory affairs officers it is demonstrated that, despite the country's compliance concerning the established aspects in the RTCA, it is common to identify divergences in the procedures related to the legislation of each one, including complementary requirements, as it was demonstrated in this research results. Due to this, its comparison and delimitation are the basis to analyze the aspects that may be subject to harmonization or convergence by the Central American regulatory authorities.

Bibliographic References

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. Council of Ministers Central American Economic Integration. (2021). Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario. Council of Ministers Central American Economic Integration.
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. Council of Ministers Central American Economic Integration. (2008). RTCA

11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de Calidad. Council of Ministers Central American Economic Integration.

17. Council of Ministers Central American Economic Integration. (2008). RTCA

11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de Medicamentos. Council of Ministers Central American Economic Integration.

18. Council of Ministers Central American Economic Integration. (2014). RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano. Council of Ministers Central American Economic Integration.

19. Council of Ministers Central American Economic Integration. (2011). RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano. Council of Ministers Central American Economic Integration.

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/2uncategorised/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 BuenasPrácticas de Farmacovigilancia N° 39417-S. Presidencia de la República & Ministeriode 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 figuretas. *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>

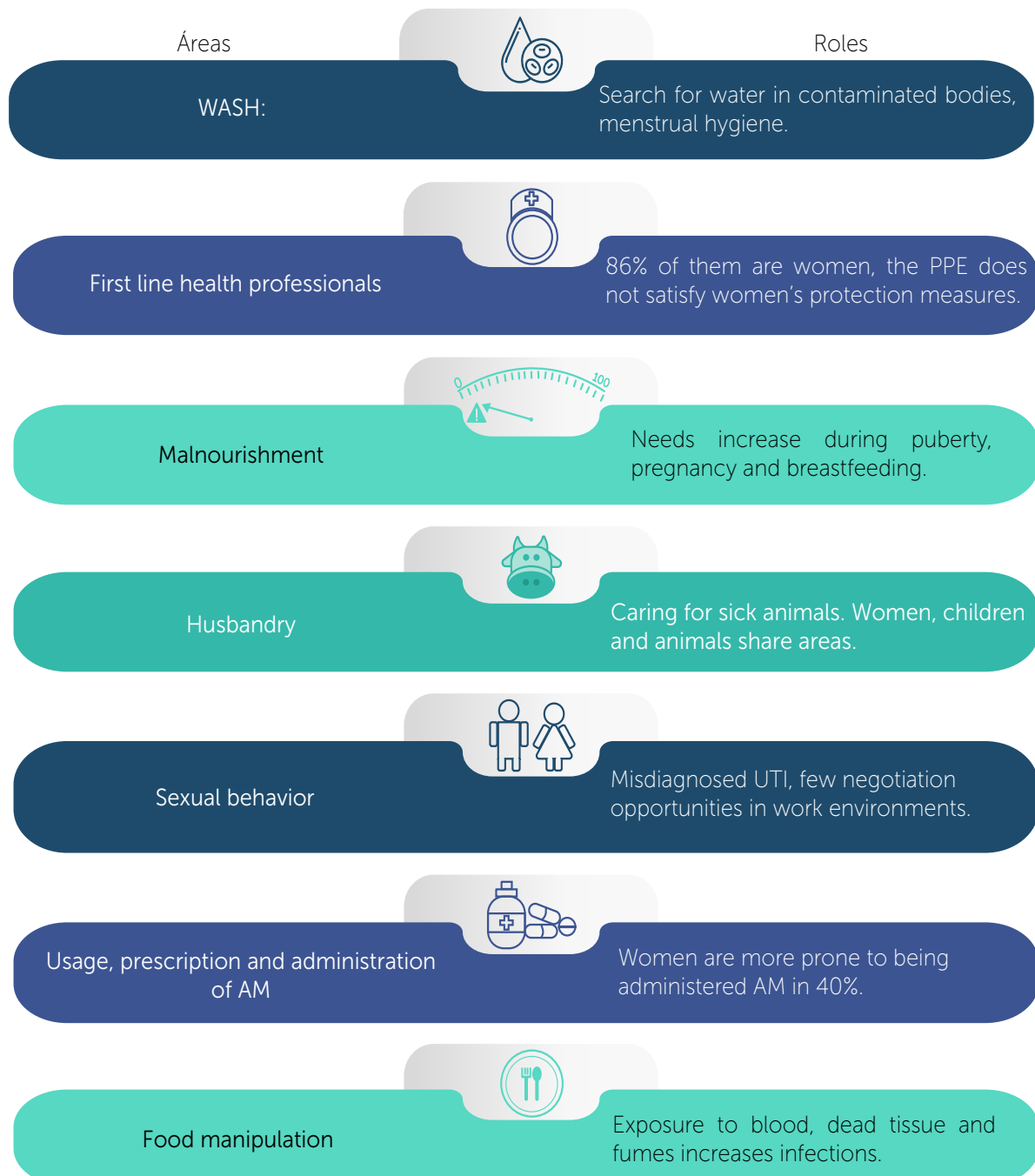
Impact of Gender Bias in Antimicrobial Resistance

Different biological and physiological characteristics among people such as chromosomes, hormones, and reproductive organs.



Characteristics of women, men, girls and boys socially construed. This includes norms, behaviors, and roles associated with being a woman, man, girl or boy, as well as the relationships among them.

Roles and areas where gender inequality women are more affected due to the increase of AMR.



Source: Juliette M C Gautron, Giada Tu Thanh, Violet Barasa, Giovanna Voltolina, Using intersectionality to study gender and antimicrobial resistance in low- and middle-income countries, Health Policy and Planning, Volume 38, Issue 9, November 2023, Pages 1017–1032, <https://doi.org/10.1093/heapol/czad054>

Key considerations and stages in the development of clinical trials with medical devices: Regulatory Approach

Rafael Ramírez¹, Milagro López¹, Wendy Villalta²

¹Clinical Research Unit

²National Center for Post-Marketing Surveillance (Technovigilance)

National Directorate of Medicines

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Regulatory approach

Received:
November 15, 2023

Accepted:
February 15, 2024

Published:
July 01, 2024

Abstract

Traditionally, clinical trials have primarily focused on the research of new drugs, leading to an abundance of pertinent information in the literature, far exceeding that available for medical device trials. This article delves into the essential definitions to fully understand medical device trials. It explores the general characteristics of medical devices, details the technical criteria and stages of studies, and highlights the key differences compared to drug trials. This is done by reflecting the perspective of the National Directorate of Medicines (DNM) of El Salvador, a regulatory agency, regarding these types of trials. The article also includes a description of the legal and regulatory frameworks, both local and international, supporting the regulatory work.

Keywords: Controlled Clinical Trial, Medical devices, Medical Device Legislation, Drug Development

Introduction

The development of new products, both pharmaceutical and medical devices, is carried out progressively, from the synthesis of a new molecule or the design of a device, until its marketing stage to the general public. This is a generally slow process that can last years, and involves preclinical studies, which provide prior information about the research product. In the case of medicines, information is sought on pharmacokinetics,

pharmacodynamics, toxicity, stability, etc., while for medical devices performance or functioning tests are carried out in animal models, mathematical models, tests on organs or tissues in the laboratory and they carry out measurements of technical specifications according to the type of device investigated. Information collected in the preclinical stage supports the execution of a clinical trial.

Clinical trials are essential studies in the development of new products applied to human beings, because they allow us to verify that the safety and effectiveness of the new product does not put human health at an unacceptable risk. You should always ensure that the benefit of using the product is greater than the risk involved in using it.

A controlled clinical trial is a type of research that studies new tests and interventional treatments, and evaluates the effects on human health. People voluntarily participate in clinical trials that test medical interventions including drugs, cells and other biological products, surgical and radiological procedures, devices, behavioral treatments and preventive care (WHO, 2023a).

Although clinical trials have been developed throughout history, mainly on new pharmaceutical products, in recent decades, clinical trials of medical devices have become increasingly necessary. This is explainable due to the technological development of the last century and the undeniable need for medical devices in health care.

It becomes important, therefore, to know what a medical device is and how they differ from medications, to address the needs and particularities of clinical trials that study medical devices, both in their execution and in the regulatory aspects that apply are submitted.

Technical criteria for clinical trials of medical devices

Before addressing the particular aspects of medical device clinical trials, it is necessary to define what they are. A medical device is any instrument, apparatus, implement, machine, implant, reagent for in vitro use, software, material or other similar or related article intended by the manufacturer for use, alone or in combination, in human beings, and which does not achieve its primary intended action by pharmacological, immunological or metabolic means, in or on the human body for one or more specific medical purposes, including: diagnosis, prevention, monitoring, treatment or alleviation of diseases, among others (WHO, 2017).

Being such a broad definition, an important factor that influences both the evaluation criteria of clinical trials, as well as the subsequent regulatory requirements if they are marketed, is the risk classification of a medical device. This classification is based on the potential danger that the device could have for the patient, taking characteristics such as the intended purpose of use, degree of invasiveness (if any), energy release, the duration of contact with the body and any potential risk of its use; thus, a final classification is determined in the range of Class A, which represents the lowest risk, to Class D as the highest risk (GHTF, 2012).

As expected for devices with a Class A risk classification, it is most common that it is not necessary to carry out tests on humans and develop a clinical trial, due to the low associated risk. However, for devices with a greater threat, it is very likely that it will be essential to evaluate their safety through clinical trials, depending on the characteristics of each device and its combination of use with other technologies.

If the need for a clinical trial is determined, the so-called "essential documents" must be generated, which are those that allow a correct evaluation of the development of the trial and the data generated in it (ICH, 2016). Some of the main ones are described in Table 1.

Table 1. General documentation to evaluate clinical trials

Document	Description
Protocol	Document that establishes the justification, objectives, pre-specified design and analysis, methodology, organization, monitoring, implementation and record keeping of clinical research.
Researcher's Manual	Compilation of current relevant clinical and non-clinical information on investigational medical devices.
Informed consent	Process by which an individual voluntarily confirms his/her decision to participate in a particular clinical research, through a signed document, after having been informed of all relevant aspects to make the decision to participate.
Labelling	Research products must be labeled in such a way that indicates that their use is not commercial, but only for the study, as well as information that serves for traceability, storage and transportation conditions.
Final disposal plan	It is detailed that at the end of the study the products will be returned or destroyed, maintaining accounting of the products used.
Maintenance and calibration	The maintenance and calibration log of the equipment used in clinical research is verified.
Risk management report and plan	The reports identify, document and communicate potential risks to the research product. The management plan indicates how to prevent or minimize risks, the probability of their occurrence and the damage they could cause. For medical devices, ISO 14971 "Medical devices — Application of risk management to medical devices" is taken as a reference.

Source: Own elaboration based on ISO14155(ISO, 2020)

These documents are common for all clinical trials, but in the development of those that investigate medical devices, other particular information that depends on the nature and risk of the device also becomes necessary. Examples of these requirements are shown in Table 2.

Table 2. Technical documentation to evaluate clinical trials of medical devices

Document	Description
Certificate of Good Manufacturing Practices or Declaration of Conformity	Indicates compliance with good manufacturing practices ensuring all stages of the device construction process. If you do not have the certificate, a declaration of conformity is requested that details the regulations or standards implemented in the design, construction and conditioning.
Technical documentation	Documents provided by the manufacturer indicating the correct use of the device and information about its design and operation.
Test reports	Laboratory test reports that verify the performance and safety of the research product materials. They depend on the type of device.
Reports and/or certificates of sterility (when applicable)	Validation information of the sterilization method for the devices that will be used in the study, detailing the process and results, as well as the certificate that shows that the product met the process parameters.
Biocompatibility studies	Information on the biocompatibility of the medical device depends on its nature and is based on ISO 10993 "Biological evaluation of medical devices".

All this information allows us to verify that the research is carried out, throughout its development, in a safe manner for the participants, both due to the methodology to be implemented and the technical quality of the medical devices to be investigated.

Development Stages of Clinical Trials of Medical Devices

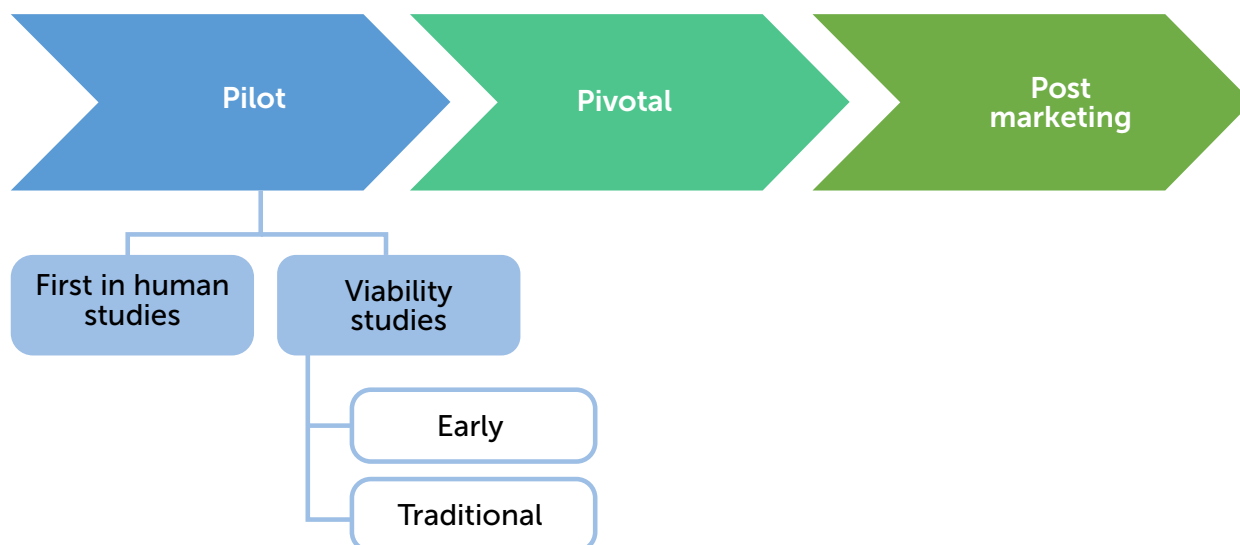
The development of clinical trials is influenced by different factors, including the type of research product, which leads to methodological differences between the study of medications and that of medical devices.

The main objective of clinical trials with investigational drugs is to evaluate their safety and effectiveness (AEMPS, 2019). Clinical trials that study new drugs are divided into four phases, the first three being necessary to achieve commercialization (Kerzberg, 2008). The classification with its main characteristics is summarized in Figure 1.

Figure 1. Drug clinical trial phases

Source: self made

On the other hand, clinical trials of medical devices are essential to ensure safety, effectiveness and clinical performance before marketing. These trials are divided into three stages (ISO, 2020), each with specific objectives and characteristics, as shown in Figure 2. Not all devices have to go through all stages, as it will depend on factors such as preclinical results, innovation and intention, clinical use of the device, as well as its design (FDA, 2013).

Figure 2. Stages of clinical trials with medical devices

Source: self made

The first stage, which is known as the pilot stage, is an exploratory study carried out with few participants. It is intended to obtain preliminary data on the design and development of the medical device and rely on the results to make necessary adjustments and improvements. They are not focused on testing a hypothesis or statistical data, they seek general information about safety and operation. They are used when more information is needed that preclinical studies can no longer provide, and it is at this stage that so-called first-in-human studies, as well as viability studies, are developed.

Viability studies can be classified into stages known as early viability or traditional viability. In early viability, the design concept is evaluated to obtain the first results on clinical safety and performance, as well as possible improvements that can be made to the device, since there is not yet a final design, they are generally made with less than 10 subjects (FDA, 2013). While those of traditional viability are carried out with more subjects, approximately between 20 to 30 (Santarelli, 2018), and are developed when there is already a finalized design (or very close to it) of the device, at the same time that there is much more preclinical information than in early viability studies; in this way, clinical and safety performance is evaluated more realistically.

The second stage is called the pivotal stage. This must be carried out with a sample that is statistically representative of the population for which the device is intended, generally there are approximately 100 participants (Santarelli, 2018), so a greater number of subjects are already participating compared to the pilot stage. A confirmatory study is developed to have definitive data on safety and effectiveness, and, therefore, it is necessary to carry it out with an established hypothesis and statistical methods that give reliability to the results. For this reason, the studies developed at this stage are those necessary for a research product to obtain marketing authorization.

Finally, the third stage is post-marketing, analogous to phase IV for drugs. It is done when the device is already commercially available. It aims to add research information that determines the clinical performance, safety and effectiveness of the medical device in a much larger number of participants. As part of this monitoring, surveillance is maintained for adverse effects, which, unlike medications, have more diverse natures. The design and/or operation of the device affects the category of adverse events, since they can be affected by inadequate maintenance or lack thereof, as well as

by errors associated with the use or incorrect applications of the device by users (Parvizi N, 2014).

Differences between clinical trials of medical devices and those of drugs

Although the purpose of clinical trials is the same: to verify the safety and efficacy of the research product in humans, there are differences in the execution of drug trials with those of medical devices, due to its nature. Some of the main differences are:

1. Nature of clinical trials. Randomized controlled clinical trials are considered the gold standard in clinical drug research. However, in the case of some medical devices, conducting them becomes impractical or unethical. This can be exemplified in the case of implantable devices, in which it would not be possible to develop a study with control or simulated treatments, since the risk that the participants would be subjected to would far exceed the benefit (Saha, 1988).
2. Scope of the test. Unlike medications, the study of medical devices does not always require large clinical trials. In many cases, clinical information is used primarily to confirm extensive theoretical studies, animal tests, and mathematical models. These previous studies are what provide the main evidence of safety and effectiveness of the device (Faris, 2017).
3. Primary source of valuation. Clinical trials are not always the primary source of information about the safety and effectiveness of a medical device. Given the diversity in the nature and applications of devices, sometimes technical aspects supported by robust mathematical models and validated in non-clinical studies may be more relevant. For example, a pacemaker designed to be used in magnetic resonance imaging (MRI) could focus on studies validating that specific function, rather than repeating trials on its overall safety and effectiveness (Faris, 2017).

4. Marketing authorization time. The authorization process for the marketing of medical devices is usually shorter than for medicines. While a drug can take on average 12 years to be authorized, a medical device can obtain authorization in a range of 3 to 7 years (Van Norman G, 2016).

5. Stages vs. Phases. Unlike drugs, where clinical trials are divided into phases, medical device clinical trials are divided into stages. This distinction reflects differences in the nature and purpose of testing between these two types of products.

6. Effect of the technique and/or procedure. The implementation and effective use of a medical device often depends on the skill and experience of the healthcare personnel using it. This means that the technique and/or procedure can significantly influence its results (Parvizi N, 2014), a factor that does not exist in the study of medications.

7. Design modifications. Medical devices may undergo changes in their design over time. Careful analysis is required as the effect of these changes on the risk-benefit ratio may affect the safety and effectiveness of the device (Parvizi N, 2014).

8. Evaluation time. The timing of a clinical trial for a medical device is crucial. It is important that the prototype of the medical device to be studied is sufficiently developed so that when evaluated in its corresponding study stage, it faithfully reflects its operation and results, as well as allowing sufficient time for the personnel who will use it to acquire the required experience and knowledge. If it is done too soon, there is a risk that the results will not be as expected and will be attributed to the device, when the design and application procedure really need to be further developed, or greater expertise in use is required (Neugebauer, 2017).

9. Monitoring of adverse events in medical devices vs. medicines. Medical devices present unique challenges regarding adverse events compared to medications. These events can arise from design defects, manufacturing failures, prolonged wear or user error. Unlike medications, where adverse events are often related to pharmacological effects or individual variations, devices have a much greater variety and are innovated more frequently. These differences require specific strategies in both pre-marketing and post-marketing surveillance (Parvizi N, 2014). For example, in the causality analysis of adverse events, those associated with medical devices are evaluated not only in relation to the device itself, but also to the procedure in which they are used (Medical Device Coordination Group., 2022).

International guides, standards and norms

The main function of the regulatory authority in relation to clinical trials is to supervise them, verifying that clinical trials are carried out with strict compliance with what is established and authorized in the research protocol, and that they are recorded in accordance with good practices of documentation, issued by the World Health Organization (WHO, 2016); and which, in addition, are developed under ethical conduct framed in the Declaration of Helsinki (AMM, 2015), as well as the Good Clinical Practice standard.

The standard on Good Clinical Practices E6 R2 (GCP) is a process that establishes and integrates standards of scientific and ethical quality for the design, conduct, collection and reporting of clinical research that includes the participation of human subjects, detailing the role the parties involved must play in its development (ICH, 2016). GCP is par excellence the foundation on which any scientific research that is related to human subjects must be carried out.

There is a standard that is specific to medical device research, ISO 14155: 2020 Clinical Investigation of Medical Devices for Human Subjects (ISO, 2020). This addresses ethical considerations, protocol and what its content should be, the justification for the design of a clinical trial, monitoring plans, labeling of medical devices under investigation, the

data monitoring committee, researcher manual and the management of risks of an investigational device, where the risks detected by the manufacturer due to use or misuse of the investigational medical device are taken into account.

Risk management is so important that there is a specific standard for it, ISO 14971: Medical devices (MD) - Application of risk management to MDs, applicable to the entire life cycle of a medical device, from initial conception to withdrawal from service and final disposal (ISO, 2019). The documents mentioned here are part of the international bibliography that corresponds to the development of clinical trials with medical devices as research products. These are taken as references for national regulatory decisions, so that all evaluations are carried out from the same perspective, taking into account the nature and risk classification of the medical device.

Generalities of the national context

In addition to international guidelines, the evaluation of clinical trials in El Salvador is supported by its own legislation. Regarding national legal documents, the Medicines Law can be mentioned first, (Asamblea Legislativa - República de El Salvador, 2012) in addition to RTS 11.03.02:21 Medical Devices. Requirements for the health regulation of medical devices (OSARTEC, 2023). The efforts being made to strengthen national legislation and technical documentation are due to compliance with the requirements of the World Health Organization, in its document WHO Global Benchmarking Tool Plus Medical Devices (GBT+Medical Devices) for Evaluation of national Regulatory system Of Medical Products (WHO, 2023b), to evaluate the national regulatory systems of countries in the world.

The evaluation of a clinical trial using a medical device as a research product follows the process outlined in Figure 3, in which, together with the national regulatory agency, DNM, the National Health Research Ethics Committee (CNEIS) participates; so that, together, a favorable opinion is authorized and issued, respectively, on the conduct of a test in the national territory.

Figure 3. Clinical trial authorization process

Source: self-made

The DNM, as the national regulatory agency of El Salvador, and based on the aforementioned international and national guidelines, regulations and laws, is prepared to supervise clinical trials of medical devices. In this way, it supports research and innovation in technologies, allowing prototypes of medical devices developed in universities, businesses or industry. They are studied in an equitable and well-founded regulatory framework. Consequently, the quality and reliability of the results obtained in clinical research is ensured, which will make it possible to capitalize on the knowledge generated, while at the same time guaranteeing the health of the participants.

Bibliographic references

1. AEMPS. (2019, Jan 7). Clinical trials with drugs for human use . Retrieved on 11/03/2023, from the Spanish Agency for Medicines and Health Products: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/investigacion_medicamentos/ensayosclinicos/
2. AMM. (2015). WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects . Retrieved on October 18, 2023, from the World Medical Association: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki->

- de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones -medical-in-human-beings/
3. Asamblea legislativa - República de El Salvador. (2012). Medicines Law . Retrieved on October 18, 2023, from the Legislative Assembly - Republic of El Salvador: <http://cssp.gob.sv/wp-content/uploads/2016/05/Ley-de-Medicamentos.pdf>
4. Asamblea legislativa - República de El Salvador. (2012). General Regulations of the Medicines Law . Retrieved on October 19, 2023, from the Legislative Assembly - Republic of El Salvador: <https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/09/REGLAMENTO-GENERAL-DE-LA-LEY-DE-MEDICATIONS.pdf>
5. Faris, O. &. (2017). An FDA Viewpoint on Unique Considerations for Medical-Device Clinical Trials. New England Journal of Medicine (14). Retrieved from <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra1512592>
6. FDA, F. A. (2013). Investigational Device Exemptions (IDEs) for Early viability Medical Device Clinical Studies, Including Certain First in Human (FIH) Studies. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff. Obtenido de <https://www.fda.gov/media/81784/download?attachment>
7. GHTF. (2012). Principles of Medical Devices Classification. Recuperado el 11 de 2023, de

<https://www.imdrf.org/sites/default/files/docs/ghtf/final/sg1/technical-docs/ghtf-sg1-n77-2012-principles-medical-devices-classification-121102.pdf>

8. ICH. (2016). Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline For Good Clinical Practice E6(R2). Recuperado el 8 de octubre de 2023, de ICH: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

9. ISO. (2019). Medical devices/medical products (MD) - Application of risk management to MDs . Retrieved October 18, 2023, from International Standard Organization.

10. ISO. (2020). Clinical investigation of medical devices for human subjects - Good Clinical Practice . Retrieved from International Standard Organization.

11. Kerzberg, E. (2008). Manual of clinical and pharmacological investigations. Rosario, Argentina: Corpus Editorial. Obtained from <https://elibro.net/es/ereader/bibliotecaudb/67149?page=1>.

12. Medical Device Coordination Group. (October 2022). Safety reporting in clinical investigations of medical devices under the Regulation (EU) 2017/745. Obtained from European Commission: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/41183?locale=en>.

13. Neugebauer, E.R. (2017). Specific barriers to the conduct of randomized clinical trials on medical devices. *Trials*, 18 (427). Retrieved from <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-017-2168-0#citeas>

14. OSARTEC. (2023). RTS 11.03.02:21 Medical Devices. Requirements for the Health Regulation of Medical Devices . Retrieved on October 18, 2023, from OSARTEC: <https://www.medicamentos.gob.sv/wp-content/uploads/2022/09/RTS-dos-documentos23-08-2022.pdf>

15. Parvizi N, W. K. (Febrero de 2014). Regulation of medicines and medical devices: contrasts and similarities. *Clinical Medicine*, 14(1), 6-12. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5873624/pdf/clinmed-14-1-6.pdf>

16. Saha, P. S. (June de 1988). Clinical trials of medical devices and implants: ethical concerns. *EEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 7(2), 85-87. doi:10.1109/51.1982

17. Santarelli, D. (05 de Septiembre de 2018). Clinical Trials - Medical Device Trials. Obtenido de Genesis Research Services: <https://genesisresearchservices.com/clinical-trials-medical-device-trials/#>

18. Van Norman G, e. a. (2016). Drugs, Devices, and the FDA: Part 2. *Journals of the American College of Cardiology*, 1(4). Obtenido de <https://www.jacc.org/doi/epdf/10.1016/j.jacbs.2016.03.009>

19.WHO. (2016). Guidance on good data and record management practices - Annex 5. Recuperado el 18 de octubre de 2023, de World Health Organization - Technical Report Series N°996: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/WHO_TRS_996_annex05.pdf

20.WHO. (2017). WHO Global Model Regulatory Framework for Medical Devices Including in Vitro Diagnostic Medical Devices. Obtenido de WHO Medical Device Technical Series: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255177/9789241512350-eng.pdf?isAllowed=y&sequence=1>

21.WHO. (2023). Clinical Trials. Recuperado el 15 de noviembre de 2023, de World Health Organization: https://www.who.int/health-topics/clinical-trials#tab=tab_1

22.WHO. (2023). WHO Global Benchmarking Tool Plus Medical Devices (GBT+Medical Devices) for Evaluation of National Regulatory Systems of Medical Products. Obtenido de World Health Organization: <https://www.who.int/publications/m/item/08-GBT-MD-rev-VI-MD-ver-1-CT>

Bioequivalence studies: main methodologies for design

Enrique Aragón, Luis Ayala, Stefani Campos

Clinical Research Unit

National Directorate of Medicines

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Regulatory approach

Received:

January 09, 2024

Accepted:

February 09, 2024

Published:

July 01, 2024

Abstract

The objective of bioequivalence studies is to demonstrate that two formulations with the same active ingredient have such a similar pharmacokinetic profile that it can be assumed that they will behave in the same way as the reference product, ensuring their pharmacological and therapeutic equivalence, even allowing them to be exchanged. This regulatory focus article seeks to provide general bases on the types of design of bioequivalence studies, as well as their advantages and limitations. In El Salvador, the entity in charge of clinical trials oversight and authorization, and the establishments where they are carried out is the National Directorate of Medicines.

Keywords: bioequivalence, design, healthy subjects, test drug and reference drug, generic drug.

Introduction

A drug availability proportion in its site of action is known as bioavailability (Villar, 2012).

Bioequivalence is the absence of significant differences on a drug bioavailability post-dosification, comparing its reference product, this justifies the decision of not carrying out clinical trials, costly and complex, under the principle that, if one generic specialty and its reference are administered on a same subject, containing the same active

ingredient, its absorption kinetics and blood distribution must be such that the site of action concentration resembles it; hence, its therapeutic activity resembles it as well. It is tested measuring the reagent's blood concentration at determined intervals, in different subjects, to determine the pharmacokinetics behavior's resemblance and to establish the bioequivalence between both formulations. In general, a product is considered bioequivalent when the confidence interval of 90% for the generic C_{max} and AUC against the logarithmically transformed data reference is at 80 %-125 % (Laosa et al, 2009).

This process' social contribution is based on its potential to facilitate the access to quality products and the health system resources streamlining.

Background

The World Health Organization (WHO), promotes the use of international standards for quality drug assessment making expert committees such as The Working Group on Bioequivalence, which develops consultation guidelines regarding updated bioequivalence at the pace of technological and pharmaceutical advances. The member states either adapt them according to particular circumstances or have been stakeholders in regional harmonization groups. This organization has also established norms for quality assessment, raw materials, labeling, toxicological profiles, pharmacological products, and the interchangeability of generic drugs, with bioequivalence studies being a requirement. Given the

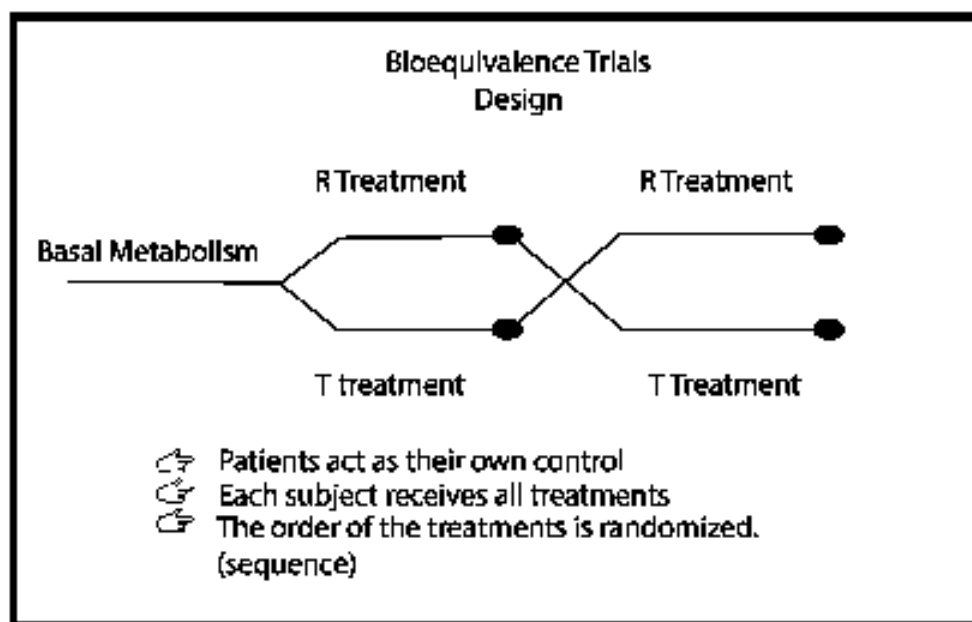
ethical and methodological challenges this involves, as well as the necessity of qualified personnel, it is costlier; consequently, its progressive application is commendable, according to the capabilities of each country, as well as the prioritization under the evaluation of risk to health (Giarcovich, 1997). Likewise, the regulatory agencies must ensure the fulfillment of international ethical codes and the prevalence of individual rights over science's interests, besides the compliance with Good Clinical Practice and Good Laboratory Practice standards to ensure the reliability and truthfulness of the results (Montpart & Martín, 2002).

Methodological Designs: According to the 5040/2006 disposition from the Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Argentina, (ANMAT, 2006), the bioequivalence studies require the multidisciplinary contribution from experts in regulatory matters, pharmacokinetics and statistics. During the study, two products are administered: T (test product) and R (reference product), hence common bioequivalence study designs include parallel and crossover.

In a bioequivalence study once the objective has been set, the methodology and study protocol must be planned, subject profile, dosage, sampling times, parameters, analysis methods for biological samples and results analysis and interpretations. Among the designs worth mentioning are:

Crossover design: The participants are randomly assigned to the treatment or control formulation to be compared, following the sequence for the established dosage. In this type of comparative design each individual acts as their own control diminishing the interindividual variability and given the randomisation in the administered doses it is possible to better detect the bioavailability differences or similarities. Following the first administration according to the randomized sequence, a proper washout period is allowed to ensure that the administered drug and its metabolites have been completely eliminated. This washout period is 5 or more half-lives of the drug. To control the variables that affect the absorption and availability the design also requires the standardization of the subject habits and lifestyles such as liquid and food intake, rest, timing between a blood sample and another (See Figure 1)

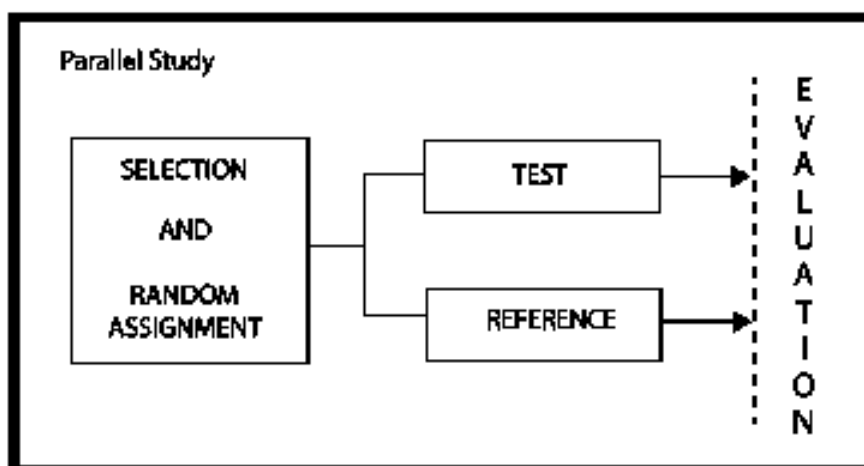
Figure 1. Crossover design diagram



Source: Laosa, et al; 2009

Alternative designs: Some drugs can provoke adverse or unacceptable effects for the participants or require the usage of elevated doses. In these cases, a parallel design can be useful (see Figure 2). Such designs must be justified by the sponsor who will subscribe the volunteers with stable conditions. Similarly if products with prolonged half-life must be evaluated (>24 hours), where a crossover design becomes eventful, a parallel group study design can be used. In these designs the sample collection time must be appropriate to allow a full gastrointestinal transit (between 2 and 3 days). The blood sample collection will extend up to 72 hours. Thus, in these studies a larger number of volunteers are required and occasionally according to the active ingredient (safety reasons) must be performed on patients.

Figure 2. Parallel design diagram



Source: Disposición 5040/2006; (ANMAT, 2006)

For other drugs with “high pharmacokinetic variability”, those which Coefficient of Intraindividual Variations (%) is equal or greater than 30%, it is recommended to apply a replicated two-sequence crossover design (TR/RT) and four periods (e.g: Sequence 1: RTTR; Sequence 2 TRRT), see Figure 3.

Figure 3. Replicated crossover design

		PERIOD			
		1	2	3	4
SEQUENCE	1	E	R	E	R
	2	R	E	R	E

Source: GUÍA TÉCNICA G-BIOF 01, Instituto de Salud Pública de Chile, (ISP; 2007)

In certain situations crossover studies with multiple doses are more appropriate e.g. the evaluated active ingredient is too strong or toxic to be administered to healthy volunteers even in single doses. Such studies could base their evaluations on pharmacokinetic or pharmacodynamic parameters although the latter requires more patients. The employed posology must follow the regular posology recommendations.

Single dose designs are preferred for modified release formulation due to their sensitivity to detect the main ingredient's release from its condition as a drug to the systemic circulation.

A critical aspect for the evaluation of drugs is food since it may alter their absorption and their impact must be studied, however, the bioequivalence criteria for its acceptance are essentially the same as for simple release products.

Participants

The objective of the subject's selection criteria in the bioequivalence studies is to reduce the variability contributed by the subject's demographic and anthropometric characteristics or by pathological situations, so that if relevant differences emerge in the drugs under study pharmacokinetics behavior, these can not be attributed to the subject's heterogeneity, but to the drugs behavior (Committee for proprietary Medicinal Products, 2001).

For this, healthy volunteers must be incorporated including both genders, normal weight or suitable body mass index (BMI), from 18 to 55 years old, neither alcohol/tobacco consumers, nor other conditions that may increase the risk of bias that makes the interpretation of results difficult. Moreover, the volunteers must be able to understand and comply with the protocol, as well as sign the consent.

The international regulation advises participants to be part of one study at a time, every 3 months, for safety reasons and to the possible pharmacotherapy interactions, in addition, to the blood volume extracted for plasma samples, which may not be as important in a 2x2 study, but it may be in a different design in which a higher blood volume is required. Besides, the enrollment of an extra number of subjects above the required amounts according to the sample size calculation must be established by protocol, given the possible losses or withdrawals that may occur during the development of study, and that it is not always advisable to make replacements, as the model and statistical analysis may get complicated. Nevertheless, the reasons for subject withdrawal must be

informed. Even if it is wanted to replace the losses during the study, this intention must be indicated in the protocol (ANMAT, 2006).

Dose selection

According to Laosa, et al. (2009), the dose selection must be evaluated taking into account three basic aspects simultaneously:

- Is the dose safe enough?
 - Will the analytical method used for quantification have sufficient sensitivity to the chosen concentration of the drug?
 - Will the selected dose be the most sensitive for detecting remarkable differences in pharmacokinetic features?
- Doses within the range of the Dose-Related Reference Range authorized for marketing must be selected.

Effect of food on Bioequivalence

Regarding this aspect, according to Laosa, et al. (2009) and PAHO (2005), the subjects who participate in a bioequivalence study must receive the same diet whilst the trial is ongoing, since some foods and drinks may interfere in the metabolic process of drugs therefore modifying its pharmacokinetic behavior, as well as its bioavailability, so that the diet is standardized and alcoholic beverages, food containing xanthines and drugs of abuse are restricted, in some cases, participants in fasting conditions are desirable.

This bioavailability modification could be the consequence of different mechanisms (Center for Drug Evaluation and Research (CDER), 2002), such as:

- gastric emptying delay
- bile flow stimulation
- Gastrointestinal pH change
- Increased splenic blood flow
- Change in luminal drug metabolism
- Physical or chemical interaction with a pharmaceutical form or a pharmacotherapeutic substance.

According to studies, the influence of food on bioequivalence are usually greater when the drug is administered post-feeding, specially if a high-calorie and high-fat diet is consumed, since the gastrointestinal physiology is altered, consequently, the bioequivalence of pharmaceutical products under trials.

In class I active ingredients, according to the Biopharmaceutics Classification System (BCS), in fast-dissolving immediate-release formulations, effects on bioequivalence are less likely to occur, due to the substances being highly soluble and permeable, resulting in an independent absorption of pH and site.

Washout periods

The washout period must be enough to completely eliminate the previous dosage from the systemic circulation said timeframe must be the same for all subjects. The literature recommends more than five times the mean life of the active ingredient (ISP, 2007). According to the active ingredient's nature, the washout period could be longer. In cases where the active metabolites have a long half-life or if the drug elimination speed presents high interindividual variability (Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA), Ecuador, 2018). It is necessary to consider a longer washout period when the drug presents high interindividual variability to allow the subjects with low elimination rates to eliminate the drug. It is important to verify the active ingredient or its metabolites concentration in blood before drug administration in the second period.

The shortest washout period must be seven days unless a shorter period is justified if the main ingredient has a short half-life (ARCSA, 2018).

Sampling time

When the biological samples correspond to blood, they must be collected with enough frequency to allow adequate C_{max} evaluation (peak drug concentration), the area under the curve, and other pharmacokinetic parameters. A pre-dose sample must be included in the experimental sampling points at least 1-2 points before C_{max}, 2 points around C_{max} and 3-4 points during elimination phase (ISP, 2007). Considering at least 7 sampling points to measure the pharmacokinetic parameters. A larger number of samples are required for some pharmaceuticals to reduce possible differences within the absorption and elimination rates among the participants thus determining the peak drug concentration in blood and the constant of elimination speed

in all subjects. It is advisable to carry out the sampling without exceeding 72 hours to ensure that the 80% of the area under the curve is quantified. The time depends on the nature of the administered drug.

Sampling and collections fluid

In general, the drugs concentration is evaluated by carrying out biological fluid sampling, the blood is the biological fluid with a higher frequency of usage, since the metabolites or the drug are measured in the serum or plasma.

Also, sampling of different biological fluids such as urine can be performed, if the drug is eliminated through the renal route with no changes, however, the usage of such fluid presents the inconvenience that the T_{max} (Transport maximum) and the C_{max} (Maximum concentration) can not be calculated. (CECMED,n.d).

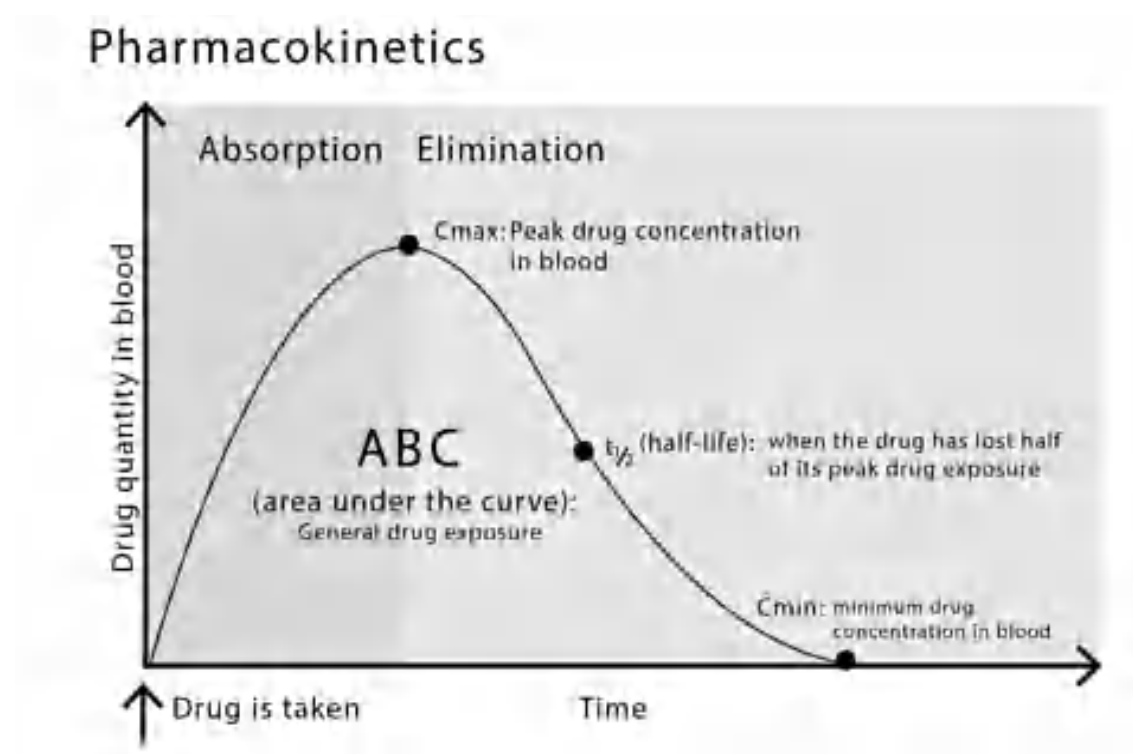
It is recommended to analyze the sample in the recollection center and, if possible, sampling must be enough to calculate every pharmacokinetic parameters. In the case of blood sampling, it is required to control the storage conditions in order to avoid the analyte degradation (ISP, 2007).

Pharmacokinetic analysis

After the reference and trial drug administration, the plasma concentration of each formulation and its changes at different time points over a defined period must be quantified. Blood samples will be extracted by venipuncture for this purpose. Nevertheless, the minimum necessary must be maintained to reduce the discomfort caused to participants. The validation of analytical methods is mandatory; these methods must be accurate, sensitive, specific, and replicable to ensure that the results are reliable and correspond to the analyte being measured.

Drug Regulatory Agencies suggest the following pharmacokinetic criteria for the studies on bioequivalence.

The Area Under the Curve (AUC) of concentration over time (see Figure 4) allows measurements from drug administration to the last quantifiable sample on the time axis, facilitating concentration extrapolation down to zero. The calculation extends along the elimination phase, ensuring that it does not

Figure 4. Area Under the Curve (AuC); Concentration vs. Time

Source: Clinical Info Departamento de Salud y Servicios Humanos Estados Unidos

exceed 20% of the total AUC. It is important to note that the AUC reflects the drug's bioavailability. Additionally, peak drug concentration and time parameters measure the rate at which the drug is utilized by the body (Laosa et al., 2009).

The elimination half-life is helpful for comparing kinetic profiles among formulations, testing the existence of concordance with what is described in the literature, and assessing whether the washout period has been sufficient. The AUC and Cmax are primary parameters for evaluating bioequivalence, while Tmax and half-life constitute secondary parameters (Laosa et al., 2009).

Statistical analysis

A common concern for the drug regulating agencies is the acceptance of a product as bioequivalent when it is not. Therefore, statistical procedures without exceeding the 5% alpha error (0.05) are recommended so that the probability to conclude that two formulations are bioequivalent when they are not would be just 5% (Laosa et al., 2009).

It is worth mentioning that the statistical evaluation used for the bioequivalence studies is proven with confidence intervals of relative bioavailability. Two pharmaceutical products will be considered bioequivalent in speed and strength if the "width of the differences among their respective variables is less or equal to 20%" (Sigler, 1999).

Bioequivalence Research Center

These are all the centers where bioequivalence studies are carried out, those can be private institutions, public or being inside hospital facilities, complying with the applicable good practices, as well as the infrastructure basic requirements, personnel with sufficient technical competence, equipment, instruments and materials, quality management system, storage and biological sampling transportation, storage of test and reference drug, among some other legal and regulatory dispositions which must be enforced for its correct functioning (Salvadoran Technical Regulation Agency, OSARTEC for its acronym in Spanish, 2023).

Bioequivalence studies are carried out in the Clinical Unit. All the necessary medical services must be available for the participants in case of any emergency, in this view an Intensive Care Unit (ICU) must ideally exist in the Clinical Unit or at least specialized transportation for the transfer of subjects to hospital centers (ANMAT, 2006), in cases where it is warranted.

In El Salvador, hospitals and clinics, both public and private, that offer services to conduct studies on bioequivalence must be registered with the National Directorate of Medicines (DNM, by its acronym in Spanish) as a 'Research Center.' They are obligated to comply with the requirements outlined in the "Guía para la apertura de establecimientos regulados por la DNM" (Guide for the opening of establishments regulated by the DNM).

Conclusion

Bioequivalence studies serve as important tools for public health systems. These clinical trials are utilized to demonstrate that a pharmaceutical product is safe, effective, and of high quality, aiming to establish its equivalence to the innovative product. Therefore, it is crucial that these studies are conducted in strict compliance with national and international regulations, as well as Good Clinical Practice (GCP) guidelines. The selection of a method for conducting bioequivalence trials depends on the drug's properties and the sampled population. Nowadays, the National Directorate of

Medicines (DNM, by its acronym in Spanish) is the regulatory agency responsible for authorizing research centers. It verifies compliance with international and current national regulations, ensuring the safety of subjects and the reliability of data. This ensures that the population has access to safe, effective, and quality drugs at an affordable price.

Bibliographic references

- 1.Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). (8 de Septiembre de 2006). Disposición 5040/2006, Especialidades Medicinales. Obtenido de Argentina.gob.ar: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>
- 2.Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA). (2018). Normativa sanitaria bioequivalencia en medicamentos consumo humano. Resolución de la ARCSA 15. Guayaquil. Obtenido de Web ARCSA: https://www.gob.ec/sites/default/files/regulations/2021-10/Documento_ARCSA-DE-015-2018-JCGO_Normativa_t%C3%A9cnica_sanitaria_criterios_requisitos_para_demostrar_bioequivalencia_biodisponibilidad_medicamentos_uso_humano.pdf
- 3.Center for Drug Evaluation and Research (CDER). (12 de 2002). Guidance for Industry Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. (U. D. Services, Ed.) Obtenido de U.S. Department of Health and Human Services, Food And Drug Administration (FDA): <https://www.fda.gov/files/drugs/published/Food-Effect-Bioavailability-and-Fed-Bioequivalence-Studies.pdf>
- 4.Centro Para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). (s.f.). Regulación No. 18 - 07. Requerimientos para estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. Obtenido de Ministerio de Salud Pública; Centro Para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED): https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg.18-07_requerimientos_para_el_estudio_de_biodisponibilidad_y_bioequivalencia.pdf
- 5.Committee for Proprietary Medicinal Products. (2001). Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98.

- Obtenido de Web EMEA: <https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/140198enfin.pdf>
pdf/priorizacion/pruebas-intercambiabilidad/guias/2016/Guia_Solidos_Orales_Septiembre_2016.pdf
6. Giarcovich, S. (1997). Implementación de Estudios de Bioequivalencia en las Américas, Estudio Diagnóstico. (R. P. PARF, Ed.) Obtenido de Web de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF): https://www3.paho.org/spanish/ad/ths/ev/BE_ImpletEstudio04-esp.pdf
7. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). (2007). Guía Técnica G-BIOF 01: Estudios de Biodisponibilidad Comparativa con Producto de Referencia (R) para establecer Equivalencia Terapéutica. Obtenido de Web ISPCh: https://www.ispch.cl/sites/default/files/guia_tec_g_biof01.pdf
8. Laosa, O., & al., e. (2009). Estudios de bioequivalencia: la necesidad de establecer la fiabilidad de los medicamentos genéricos. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 26(4), 553-562. Obtenido de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342009000400019&lng=es&tlng=es
9. Montpart, E., & Martín, M. P. (01 de 2002). Estudios de bioequivalencia y especialidades farmacéuticas genéricas. Offarm, 21(1), 88-93. Obtenido de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-estudios-bioequivalencia-especialidades-farmaceuticas-genericas-13025050>
10. Organismo Salvadoreño de Reglamentación Técnica (OSARTEC). (03 de 2023). Reglamento Técnico Salvadoreño 11.02.01:22 Productos Farmacéuticos. Medicamentos de uso humano. Bioequivalencia y Biodisponibilidad. (D. o. Central, Ed.) Obtenido de Web OSARTEC: [https://osartec.gob.sv/wp-content/plugins/download-manager/viewer/viewer.php?dl=https://osartec.gob.sv/wp-content/uploads/download-manager-files/\(56\)%20D%20O%20RTS%2011.02.01_22%20PRODUCTOS%20FARMAC%3%89UTICOS%20MEDICAMENTOS%20DE%20USO%20HUMANO%20BIOEQUI](https://osartec.gob.sv/wp-content/plugins/download-manager/viewer/viewer.php?dl=https://osartec.gob.sv/wp-content/uploads/download-manager-files/(56)%20D%20O%20RTS%2011.02.01_22%20PRODUCTOS%20FARMAC%3%89UTICOS%20MEDICAMENTOS%20DE%20USO%20HUMANO%20BIOEQUI)
11. Organización Panamericana de la Salud (OPS). (2005). Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (in vivo e in vitro), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. Obtenido de Web OPS: <https://www.kerwa.ucr.ac.cr/bitstream/handle/10669/81198/CRITERIOS%20CIENT%3%8DFICOS%20PARA.pdf?sequence=1%26isAllowed=y>
12. Sigler, M. M. (1999). Bioequivalencia: Ensayo clínico para garantizar intercambiabilidad. Fármacos, 12(2), 47-60. Obtenido de <https://www.binasss.sa.cr/revistas/farmacos/v12n2/art6.pdf>
13. Villar, D. A. (Junio de 2012). Métodos de bioequivalencia escalada. Estudio de sus propiedades inferenciales [Trabajo fin de Máster]. Obtenido de Universitat Politècnica de Catalunya BarcelonaTECH: <https://upcommons.upc.edu/bitstream/handle/2099.1/18405/memoria.pdf>

Importance of the Regulation of Pharmaceutical Marketing

Karla Zarceño, Vivian Carballo, Zulma Pérez

Promotion and Advertising Unit

National Directorate of Medicines

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Regulatory Approach

Received:
October 24, 2023

Accepted:
January 29, 2024

Published:
July 01, 2024

Abstract

In recent years, the world of the pharmaceutical industry has been evolving, as well as the way of advertising its products. That is why, in El Salvador since 2012, through the Promotion and Advertising Unit (UPP) of the National Directorate of Medicines, the issue of "Pharmaceutical Marketing" is treated with great importance, considering that one of its main objectives is to authorize, before its dissemination, all types of advertising of pharmaceutical products. In addition, to regulate by means of monitoring, surveillance and inspection, the advertising that is already exposed to the population.

The purpose of this is to guarantee that the message issued by the industry to the final consumer promotes the rational use of drugs, as well as the prevention of their abuse, through precise and objective communication based on the therapeutic indications previously approved by the regulatory authority.

Key words:

Pharmaceutical industry, pharmaceutical products, marketing, strategies, pharmaceutical advertising, commercialization.

Introduction

In the past, the regulation of advertising in the pharmaceutical industry was not carried out with as much emphasis as it is today. In El

Salvador, since 2012, thanks to the creation of the National Directorate of Medicines and the application of the Law of Medicines and its General Regulations, the advertising of pharmaceutical products is more precisely regulated and the one in charge of this important function is the Promotion and Advertising Unit.

The main commitment by regulating the advertising of pharmaceutical products is to safeguard the health of consumers and to ensure that the advertising is truthful and in accordance with the therapeutic indications previously approved. Nowadays, the regulation of such advertising is based on three main axes, which are: avoiding the abuse of credibility and good faith of individuals, promoting the rational use of pharmaceutical products and the decoding of the advertising message.

Importance of Pharmaceutical Marketing Regulation

The importance of its regulation is because the contribution made by the pharmaceutical industry to society is legitimate and valuable, but it should be noted that part of this model is that they also pursue a commercial purpose, to position their products and their business model. And like any business, it also needs marketing and communication strategies to increase profits and position its brand. The higher the sales volume of pharmaceutical products, the higher your revenues will be, and to increase sales, one of the key factors is a good advertising campaign. It is precisely this factor that drives the innovation of strategies that support economic

profits and, on occasions, limits factors relevant to public health, and the business model must balance product sales and advertising, as this can lead to the irrational use of pharmaceutical products.

Pharmaceutical advertising regulation plays a vital role between industry and consumer decisions. It is responsible for guiding and managing the interactions between both groups to ensure that marketing practices contribute to better results in people's decision making when purchasing a product. In this sense, it does not seek to limit the industry in the use of strategies to reach consumers, but rather to guide, so that this approach is based on guidelines and principles in which an adequate and rational use of pharmaceutical products is encouraged.

In our daily life, unconsciously, people have become consumers of pharmaceutical advertisements, for example, when someone goes for a walk, they can see advertisements of these products on billboards. When surfing the Internet, through pop-up notifications or web banners, information about pharmaceutical products can also be seen. Many of these buttons even redirect people directly to catalogs with more options. This without leaving behind the radio, which is a medium widely used by the industry to broadcast radio spots, jingles or interviews focused on marketing their pharmaceutical products.

Being so exposed to the constant bombardment of advertising, the need for pre and post pharmaceutical marketing regulation becomes vital.

Regulation of Pharmaceutical Marketing in El Salvador

In El Salvador, since 2012, there is the National Directorate of Medicines (DNM), a regulatory entity that, within its functions, is responsible for qualifying all types of advertising of pharmaceutical products through the Promotion and Advertising Unit (DNM, 2022; DNM, 2023).

The advertising of all products must be offered to the public as a means of prevention and cure of diseases, promotion or restoration of health, avoiding that such advertising implies omission, exaggeration, inaccuracy or that may induce the consumer to deceive, error or confusion about the origin of the product, the components or ingredients, the benefits or implications of its case, avoiding that such advertising abuses the good faith and credibility of the people.

The Medicines Law (LM) defines advertising as follows: "Advertising of pharmaceutical specialties and products shall be understood as that which is made by any form or means of dissemination, such as: printed advertising, broadcast, tele-cast, drawn, painted, projected or disseminated by means of internet, audio system, fixed or itinerant, as well as the free distribution of samples." Advertising of pharmaceutical products is classified into two groups contained in articles 60, 61 and 62 of the LM of El Salvador (LM, 2012).

The regulation of pharmaceutical marketing in the country is based on three main axes:

Avoid abuse of people's credibility and good faith

According to the Ethical Aspects for Pharmaceutical Advertising in El Salvador (DNM, 2012), good faith refers to the fact that all promotion and advertising of pharmaceutical products should never constitute a means to abuse the good faith of the consumer or encourage the irrational use of medicines.

In marketing, there is a commercial tendency to create advertising campaigns with definitive solutions that can reach the limit of miraculous situations that put an end to the consumer's needs. However, in the pharmaceutical industry, a pharmaceutical product cannot be advertised under a strategy that exaggerates or exalts its goodness, making it look like the best, unique or perfect. This, besides generating unfair competition, would provoke a behavior in the consumer to buy it, consume it and even recommend it because of the language used in advertising.

The Promotion and Advertising Unit is in charge of making sure that all advertisements and publicity materials that appear daily in the different media are reliable, that they do not abuse the good faith of the people, that they do not exaggerate the benefits of the product for commercial purposes, that the information placed in each material is accurate and precise with the prescription of the drug being advertised, that therapeutic properties not approved by the registration area are not added, that it is disclosed in the most understandable way (language and choice of appropriate words), and that it is indicated that it is a drug that is being advertised, (that the pharmaceutical product does not appear to be a beverage, food or snack). In addition, publications should always contain an explicit call to read the indications of the product and to consult a doctor or pharmacist in case of any doubt.

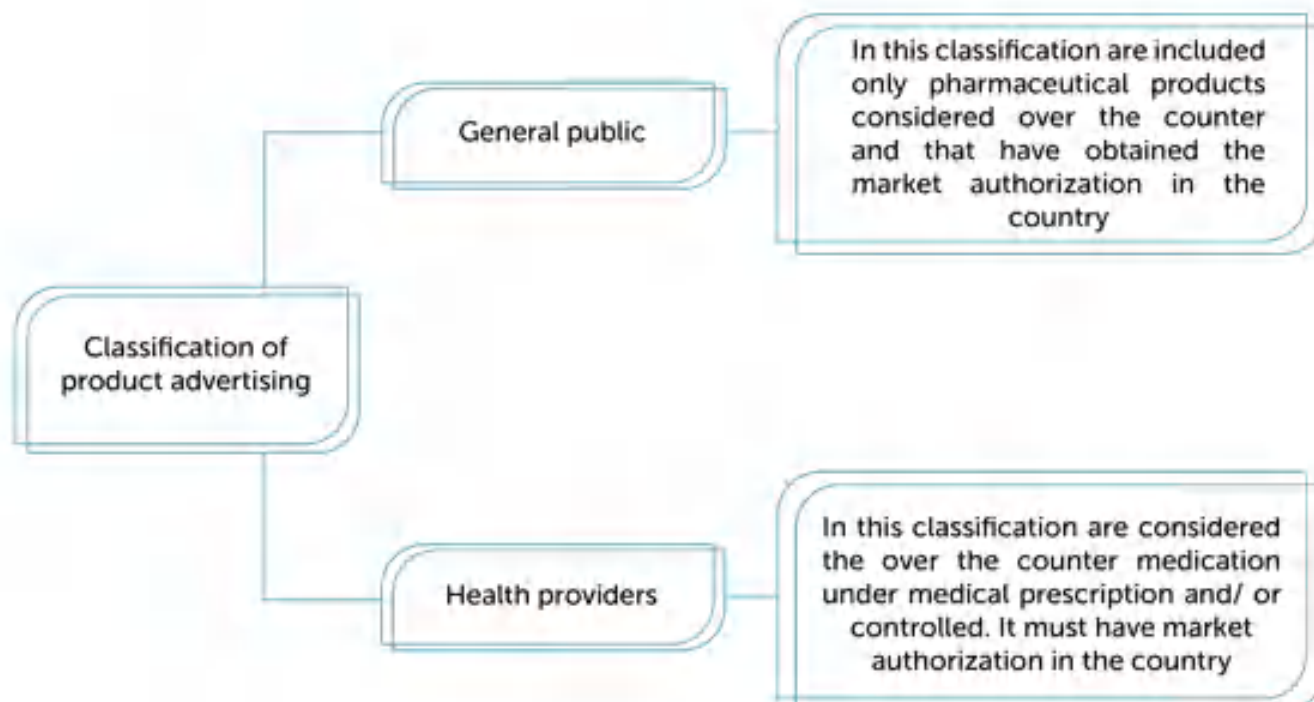
To promote the rational use of pharmaceuticals

Drug advertising promotes the protection of citizens' health through its rational use, so when a pharmaceutical product is authorized for marketing, it is accompanied by approved product information. This information details the use or uses for which the drug was approved (its indication), its dosage and administration, precautions and warnings, as well as information on contraindications, adverse effects and interactions with other drugs.

For the manufacturer's advertising to be consistent with the approved product information, it must adhere to the approved indications and conditions of use. For example, if a drug has been approved only for epilepsy, the manufacturer cannot advertise it for bipolar disorder or depression.

Advertisements of pharmaceutical products can promote rational use when the information is objective and unbiased. That is why, before an advertisement of pharmaceutical products is publicly available, a medical and technical analysis, as presented in Figure 1, is carried out in accordance with the provisions of the pharmaceutical legislation in force.

Figure 1. Advertising classification



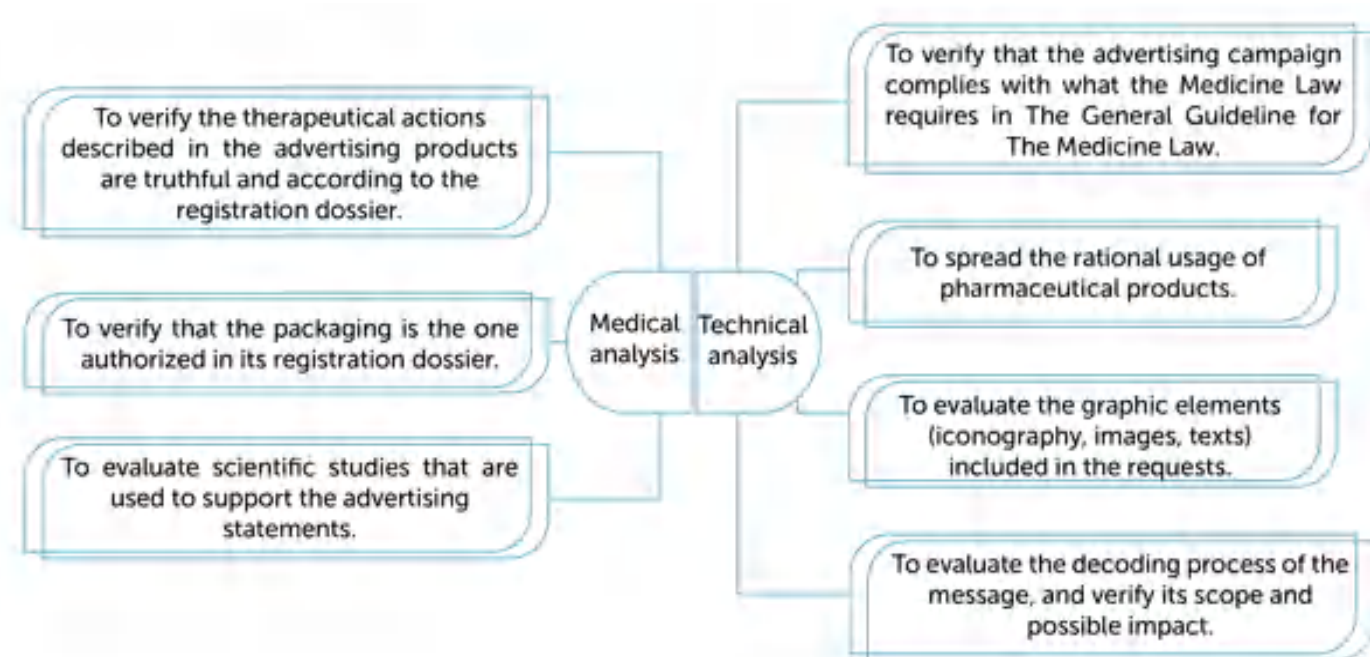
Source: self made

These and more details are contained in Articles 73 of the General Regulations of the Medicines Act (2012) and in the Medicines Act (2012) Article 60.

Decoding the advertising message

The decoding of the advertising message refers to the analysis that the Promotion and Advertising Unit performs in each of the advertising projects, before their dissemination, to issue an analysis based on technical criteria and to ensure that the advertising reaches the consumer in a clear, concise and true manner, see Figure 2.

Figure 2. Advertising analysis



Source: self made

For this analysis it is necessary to critically and accurately evaluate both the advertising message and the graphic or audiovisual elements that accompany it. These elements must be coherent with each other and must have the purpose of transmitting truthful and accurate content so that the consumer can make correct decisions about the pharmaceutical products to be consumed and avoid their abuse. Advertising messages should not implicitly contain invitations to consume alcohol and use narcotics, nor should it be implied through advertising that the use of the pharmaceutical product will prevent future illnesses because of the consumption of these substances.

Pharmaceutical Advertising Surveillance

Constant monitoring is another tool that enables the regulation of pharmaceutical marketing. The team in charge of this task compiles various findings through different media. Subsequently, an analysis is made, and it is corroborated if the finding in question has current authorization, if it does not have authorization or if it complies with what has been authorized.

The inspections of advertising at the point of sale are another form of monitoring, these are carried out by DNM inspectors, accompanied by personnel from the Promotion and Advertising Unit. In this work, findings are also collected and subsequently processed according to their nature, as shown in Figure 3.

Figure 3. Treatment of findings

Source: self made

This is why surveillance through monitoring and inspections also play a fundamental role in the regulation of pharmaceutical marketing. It becomes the main tool to check whether the pharmaceutical industry is carrying out its advertising strategies in accordance with the provisions of the Medicines Law and its General Regulations.

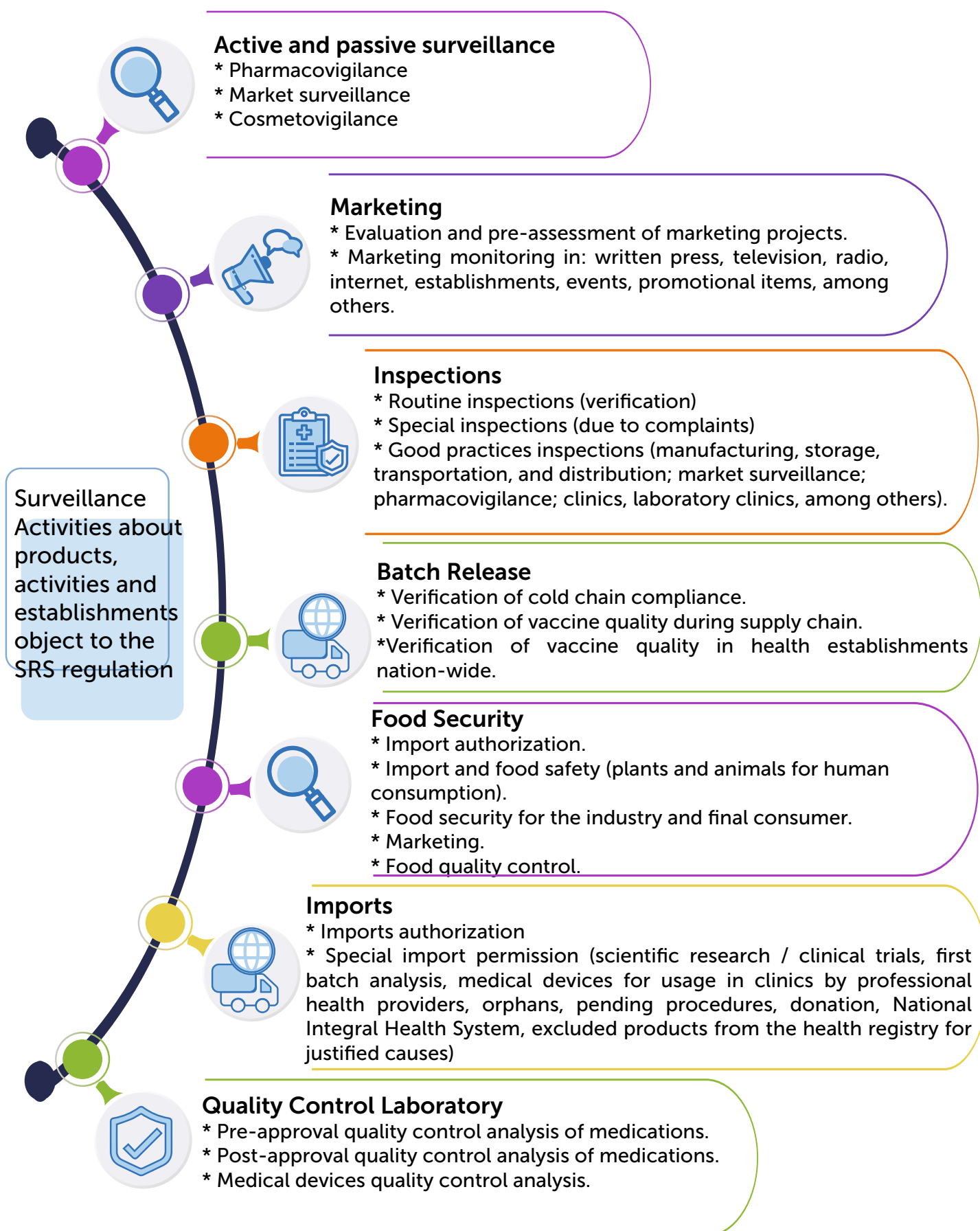
Conclusion

Considering the analyzed aspects, it can be concluded that the advertising of pharmaceutical products has a direct influence on consumers and even plays a very important role in decision-making. Therefore, it is vital to previously authorize the message to be conveyed through an advertising campaign to ensure that the purchase decision is made consciously and accurately and not only by advertising influence.

Thus, by conducting an analysis prior to advertising campaigns, monitoring the media and constantly monitoring points of sale, it can be ensured that campaigns are based on verifiable facts, that they seek the rational use of the product and, above all, that they do not use strategies that mislead or confuse the consumer's perception in any way.

Bibliographic references

1. Dirección Nacional de Medicamentos (30 de enero 2023). Guía para la calificación y autorización de publicidad de productos farmacéuticos en televisión, radio, internet, prensa escrita, vallas publicitarias, carteles y similares. <https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmpo=guia-para-la-calificacion-y-autorizacion-de-publicidad-de-productos-farmacuticos-en-television-radio-internet-prensa-escrita-vallas-publicitarias-carteles-y-similares>
2. Dirección Nacional de Medicamentos (3 de enero 2012). Aspectos éticos para la publicidad farmacéutica en El Salvador. <https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmpo=aspectos-eticos-para-la-publicidad-farmacutica-en-el-salvador-2>
3. Dirección Nacional de Medicamentos (5 de octubre 2022). Guía para la calificación y autorización de promoción de productos farmacéuticos. <https://www.medicamentos.gob.sv/?wpdmpo=guia-para-el-tramite-de-autorizacion-de-promocion-de-productos-farmacuticos>
4. Decreto 1008 de 2012. Por medio del cual decreta la Ley de Medicamentos. 2 de marzo de 2012 (El Salvador).



Usage of opium and its derivatives in pharmacotherapies in El Salvador

José Luis Reyes Zelaya

Head of Narcotics Unit

National Directorate of Medicines

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Brief communication

Received:

November 17, 2023

Accepted:

March 05, 2024

Published:

July 01, 2024

Abstract

In the Central American region and particularly in El Salvador, many technical, legal and social difficulties have historically arisen for the usage of controlled drugs (narcotics, psychotropics and chemical precursors). So, for the population in general, the access to this type of medicine has been quite difficult. For this, a series of factors have greatly influenced, such as Legal Norms that are regularly quite restrictive and that generate fear in prescribing or using them by some health professionals, especially due to ignorance of it and fear of legal consequences for the poor prescription or misuse of medications by patients. Among other influencing factors, there are the low local or regional production of medicines that declare opium or its derivatives as active substances, social factors, such as discrimination against people who use this type of medicine or fear of the risks of addiction due to the wrong use of them.

Keywords: Narcotic Drugs, Psychotropics, Opium, Controlled, El Salvador

Introduction

The regulation of controlled products, including opium, dates back to 1909 with the establishment of the Shanghai Opium Commission (International Opium Convention, given in The Hague, on January 23, 1912). Since then, an impressive volume of international treaties has gradually accumulated. Historically since 1912 nine international instruments have been drawn up, approved, tested and successively modified and completed in the light of experience, which nowadays are included in the 1961 Convention.

Opium and its derivatives have been used since a long time ago at a popular level, and more recently since the 1960s.

Particularly with the establishment of the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 (United Nations Conference's Resolutions, held in New York, from January 25 to March 24, 1961), and its amended protocol of 1972 (Final Act of the United Nations conference to consider amendments to the 1961 Single Convention on Narcotic Drugs, Geneva, March 25, 1972), regulations have been established which have allowed the control of the obtaining of substances derived from opium that produce relaxation or pleasure.

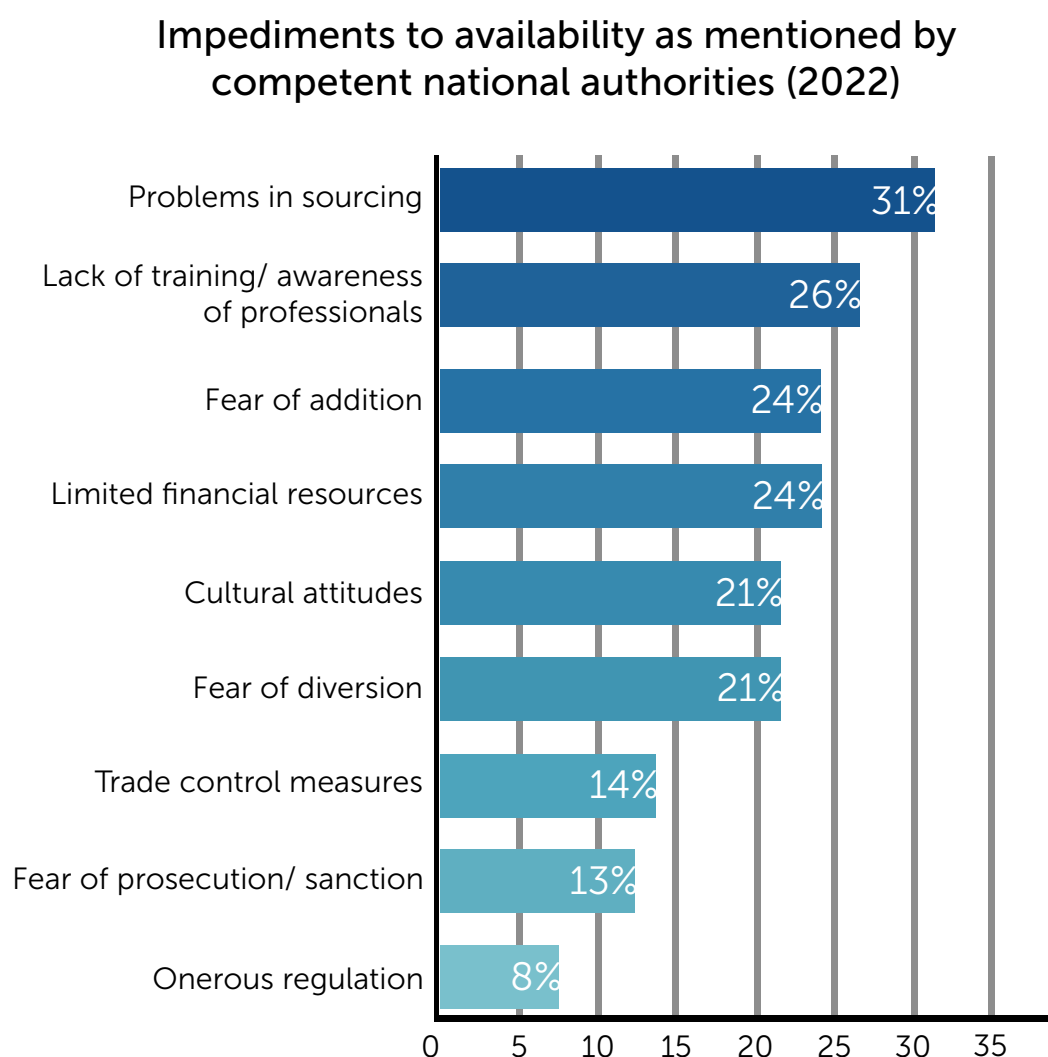
In this sense, substances such as heroin, morphine, methadone and oxycodone have been derived naturally or synthetically from opium, and through scientific research it has been possible to develop formulas that have been included in pharmaceutical preparations and in properly studied doses and established, for use in therapeutic treatments, such as, for example:

- Short-term treatments can relieve pain and make the person feel more relaxed, hence its importance in the treatment of patients who, due to serious health problems or the incidence of serious diseases such as cancer, require of the use of opium-derived medications for the treatment of pain, including Oxycodone and morphine. (National Institute on Drug Abuse; National Institutes of Health; US Department of Health and Human Services) However, some studies carried out (NIDA,2021), have shown that the continued use of this type of drugs can also cause adverse effects that can restrict the normal activities of patients and these effects include:

- Lethargy
- Confusion
- Nausea
- Constipation
- Euphoria
- slow breathing

In El Salvador, as in the rest of the world, there are many registered medications that state controlled substances derived from opium; however, access and availability, as previously mentioned, continues to be a difficult situation. For this reason, the International Narcotics Control Board (INCB) carried out an international consultation and in its annual report for 2022 (United Nations: International Narcotics Control Board, March 2023), on the availability of controlled substances subject to international inspection, proposes some of the difficulties that mainly arise to guarantee adequate access to substances subject to international inspection for medical and scientific purposes, which are presented in Figure 1:

Figure 1. Comparative chart of main impediments reported by the countries and that influence the availability of medicines classified as narcotics.



Source: United Nations report through the International Narcotics Control Board, March 2023

From the above, it is important to highlight that the difficulties that arise in obtaining the substances are the situations that have the greatest impact on ensuring access to these drugs.

In particular, according to the INCB reports, the Central American region and El Salvador within the same region, in many cases, present difficulties due to limited stocks of these medications or due to imports in very small quantities.

Despite the difficulties presented for the access and availability of these drugs in the

region, it is important to highlight that in El Salvador, since 2020, efforts have increased to raise awareness among many doctors about the need to address pain treatments or in palliative care, with the use of narcotics such as methadone, oxycodone, morphine and pethidine. The above has allowed pain clinics to be implemented in the national health system, especially in the hospitals of the Ministry of Health and the Salvadoran Social Security Institute. As well as, even in the recent period of pandemic due to the Sars-Cov-2 virus, caring for patients through

home visits by specialized health personnel, allowing patients to follow their treatment regimens, and consequently, have the necessary medications for their treatment. It is also important to mention that, as a fundamental part to facilitate access to these drugs in El Salvador, there are fairly up-to-date internal norms, controls on the import, manufacturing, marketing, prescription and usage processes, which are quite safe and efficient. In the case of prescription, a modern online prescription service is available, which allows prescribing doctors and patients to obtain precise information on pharmaceutical establishments where they can find the drugs they require.

The process to obtain an import permit is quite agile; response times to these requests are short, around three business days. Even in cases where the drug is not available in the country, the regulatory authority supports patients so that they can import the medicine they require. The following table (Table 1) details the amount of raw materials and products related to opium that were imported in the last three years and that have allowed the population to have safe and effective drugs.

Table 1. Import statistics of raw materials and finished products of products classified as narcotic drugs (medicines in kg).

Import statistics of raw materials and finished products of products classified as narcotic drugs (medicines in kg.)

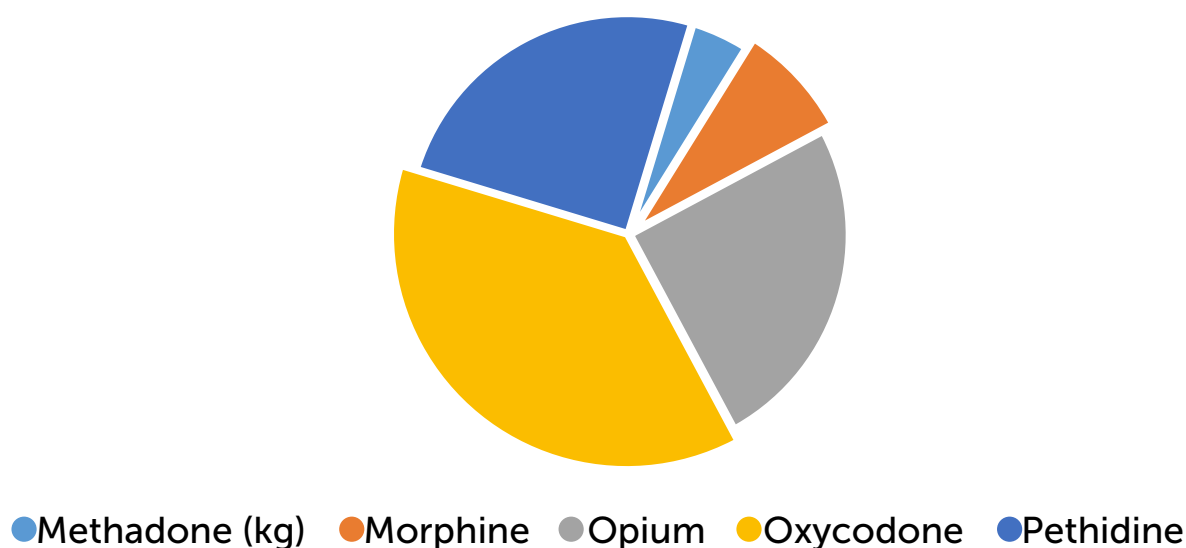
Imported substance	2020	2021	2022
Methadone	2.165	6	5.5
Morphine	5.837	35	20
Opium	10	10	10
Oxycodone	12.22	35	20
Pethidine	10.089	48	35

Source: statistical data from the Narcotics Unit , National Directorate of Medicines

The aforementioned information can be observed in more detail as shown in Figure 2, evidencing the proportionality of the imports of substances and products related to opium.

Figure 2. Import statistics of raw materials and finished products of products classified as narcotics

Import of raw materials and opium derivatives (El Salvador 2020-2022)



Source: statistical data from the Narcotics Unit, National Directorate of Medicines

El Salvador keeps the import information of these drugs updated, and likewise complies with the periodic reports that must be sent as a country to the INCB, therefore, they have an authorized quota for the import of these substances, which facilitates the process of import or export control, since there are pharmaceutical laboratories that transform imported raw materials into medicines that are consumed domestically and that are also exported to the countries of the Central American region.

Bibliographic references

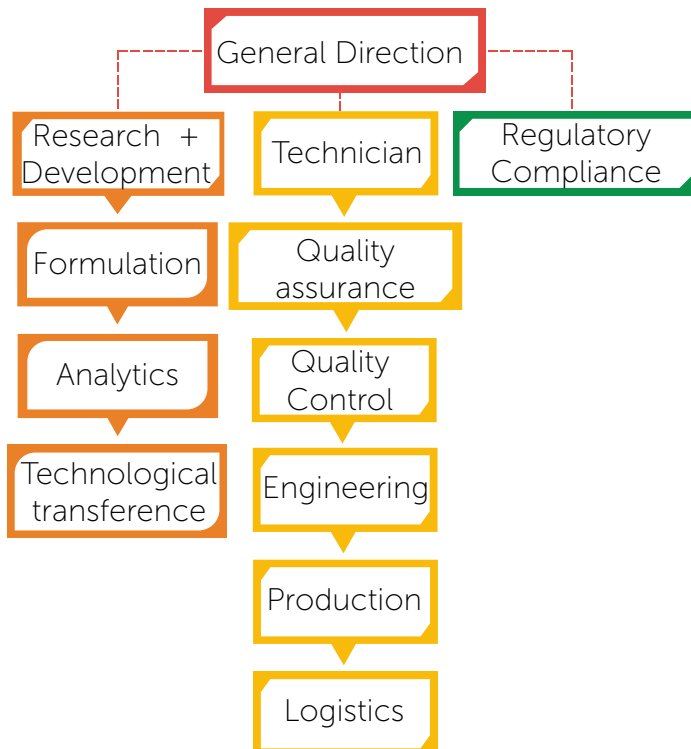
1. Asamblea General de las Naciones Unidas, Convención Única Sobre Estupefacientes 30 de marzo de 1961, Enmendada por el Protocolo de 1972 de Modificación de la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes,
https://www.incb.org/documents/NarcoticDrugs/1961Convention/convention_1961_es.pdf
2. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (2022). Informe de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes correspondiente a 2022,
<https://www.incb.org/incb/en/publications/annual-reports/annual-report.html>

Career Opportunities in Pharma

Everyone can contribute to fair access to medicines and universal health.

We introduce you to the different areas in a pharmaceutical company to choose your path.

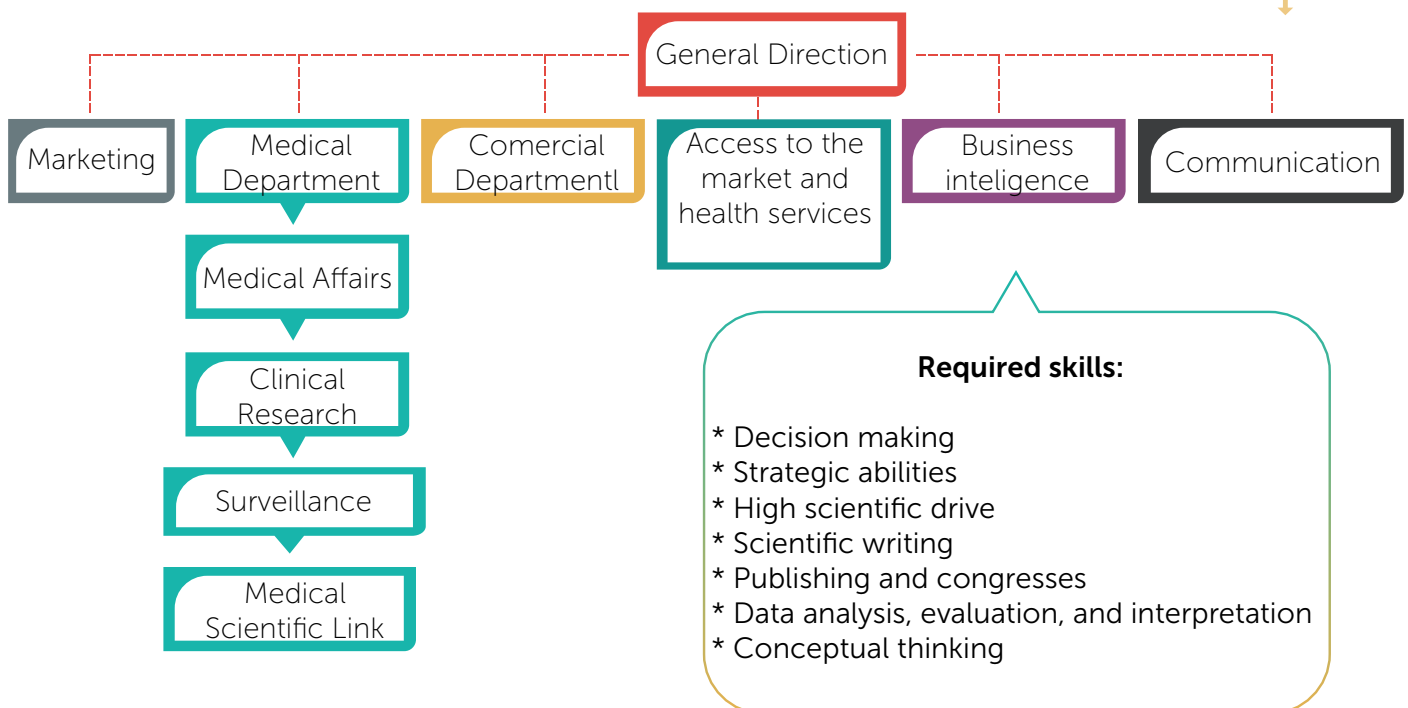
If your thing is production, you can opt for a job in a plant



Required Skills:

- * Analytical Capacities
- * Goals Driven
- * Communicative abilities
- * Detection of needs
- * Precision
- * Numerical abilities

On the contrary, if your interest is commercial, your best option is administrative center



Required skills:

- * Decision making
- * Strategic abilities
- * High scientific drive
- * Scientific writing
- * Publishing and congresses
- * Data analysis, evaluation, and interpretation
- * Conceptual thinking

New antibiotics authorized by referral agencies. Brief communication

Luis Alfredo Ayala Ayala, Stefani Guadalupe Campos Recinos

Clinical Research Unit

National Directorate of Medicines

✉ revistadnm@medicamentos.gob.sv

Brief communication

Received:
April 25, 2024

Accepted:
May 02, 2024

Published:
July 01, 2024

Antimicrobial Resistance (AMR) has been defined as a public health problem due to the exponential progression of its spread. It will not only cause millions of deaths, but also greater suffering and increased costs for health services, and animal production with serious repercussions on food security. The World Bank has

estimated that if the problem of AMR is not addressed, the global economy may have lost almost 4% of annual Gross Domestic Product (GDP) by 2050, and that the losses will be even greater in low- and middle-income countries. In 2050, this situation could lead 28 million inhabitants to a situation of poverty, within developing

countries, especially due to the effects of drug resistance on the economy, livestock industry and costs of medical services (World Health Organization, WHO, 2021).

The change in the use and/or indications for the use of antimicrobials offered within health centers is of great importance, since innovative and/or new antimicrobials will possibly have the same destination as the current ones and, therefore, they will become ineffective, which would generate a considerable economic impact on the countries and their health systems, since the productivity of patients and their caregivers is altered, by prolonging hospital admissions and care with a higher economic cost. Without tools to adequately prevent and treat drug-resistant infections, and poor accessibility to safe and effective medications, drug resistance and death will increase.

and poor accessibility to safe and effective medications, drug resistance and death will increase



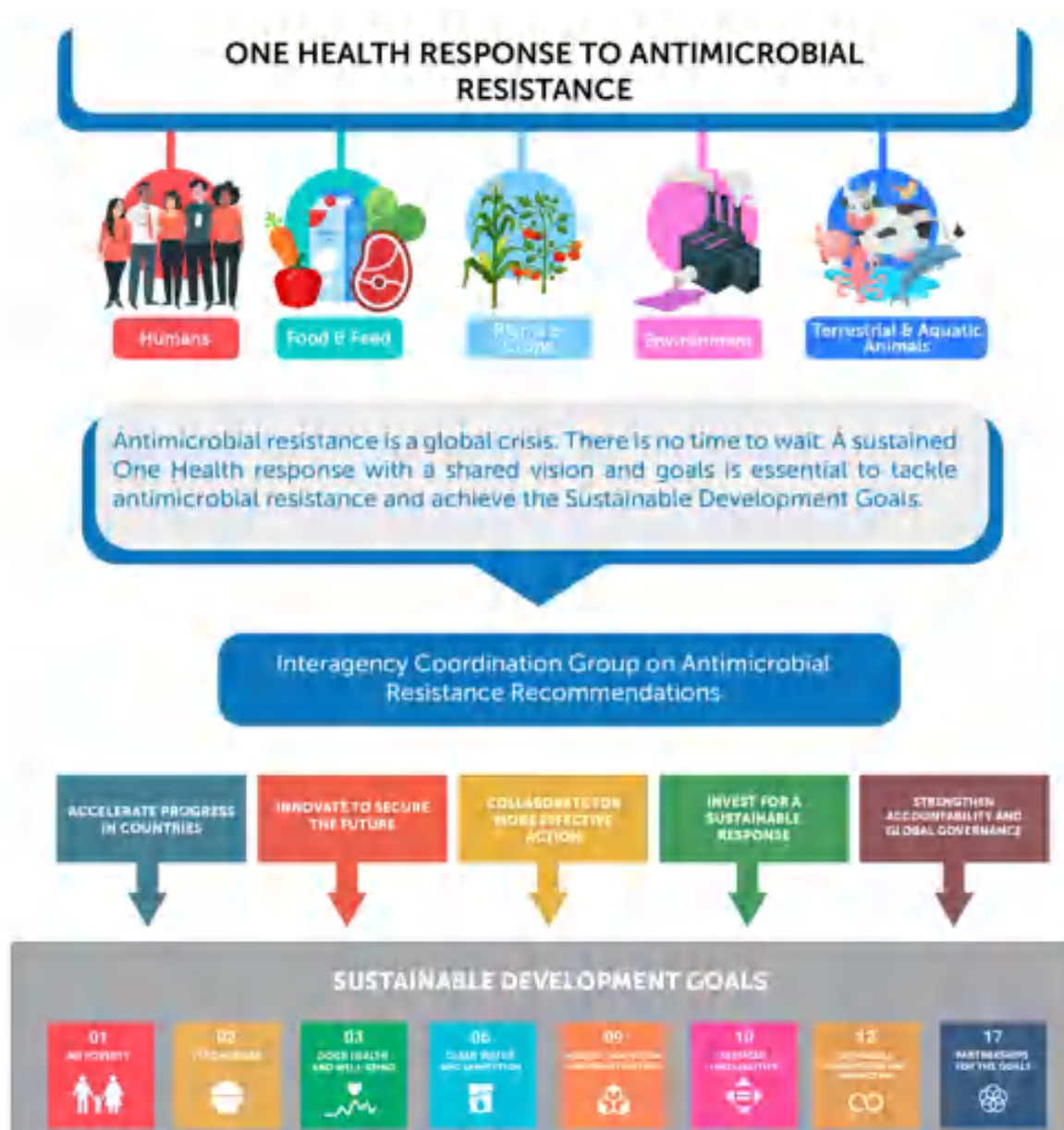
Antimicrobial Resistance (AMR) arises when bacteria, viruses, fungi and parasites change and stop responding to antimicrobials, making it difficult to treat infections and increasing the risk of spreading diseases, developing severe forms of these and even cause death. Due to resistance, antimicrobials become ineffective, making infections increasingly difficult or impossible to treat.



It is necessary to emphasize that the clinical development line for new antimicrobials is exhausted. In 2019, the WHO determined that there were 32 drugs in clinical development capable of combating pathogenic microorganisms that are a priority for the WHO; however, only six were detailed as innovative. Therefore, the lack of access to quality antimicrobials continues to be a problem and the shortage of antimicrobials will affect the health systems of all countries regardless of the levels of development (Source: WHO, 2021).

The current antimicrobial resistance response requires greater political leadership, advocacy, collaboration, coordination and accountability at all levels. Although the effects of antimicrobial resistance on human health and food production have received considerable attention, political commitment and stakeholder participation in these areas at global and national levels remains insufficient. The WHO Interagency Coordination Group on Antimicrobial Resistance has made the recommendations detailed in Figure 1.

Figure 1. One health, IAGG recommendations and Sustainable Development Goals, SDG



Source: Report to the secretary-general of the United Nations, april 2019

Recently authorized authorized antibiotics

According to the results of phase III clinical studies (Pfizer Inc., 2023), the combination aztreonam avibactam (Emblaveo) has been shown to be effective and well tolerated in the treatment of complicated infections caused by aerobic gram-negative organisms, as well as pathogens with resistance to different drugs that produce metallo- β -lactamase (MBL), for which there are currently limited or no treatments, also a safety profile similar to that of aztreonam alone. In the REVISIT study where aztreonam- avibactam was compared $\pm$ metronidazole (MTZ), with meropenem (MER) $\pm$ colistin (COL) for the treatment of complicated intra-abdominal infections (cIAI), hospital-acquired pneumonia (HAP), and ventilator-associated pneumonia (VAP), good results were obtained in patients with complicated intra-abdominal infections (cIAI), with a cure rate of 76.4% for the group treated with aztreonam-avibactam $\pm$ metronidazole (MTZ), compared to 74.0% for those treated with meropenem (MER) $\pm$ colistin (COL) and in patients with hospital- acquired pneumonia (HAP), and ventilator-associated pneumonia (VAP), the rate of cure was 45.9% for aztreonam-avibactam $\pm$ metronidazole (MTZ) and 41.7 for meropenem (MER) $\pm$ colistin (COL). Regarding safety, the studies showed that the adverse events of the combination treatment were similar to those described for Aztreonan alone, in addition, no patient who was treated with the aztreonam-avibactam combination suffered a serious adverse event that was related to the treatment in research.



On March 21, 2024, the European Medicines Agency (EMA) reported that the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) issued a favorable opinion through which it recommended granting marketing authorization in the European Union for the drug Emblaveo, a combination of antibiotics, intended for the treatment of severe hospital-acquired intra-abdominal and urinary tract infections, acquired pneumonia, as well as infections by aerobic gram-negative microorganisms in patients in whom treatments become limited due to the type of infection. (European Agency for Medicines (EMA) 2024)



Emblaveo is a combination of two fixed-dose antibiotics of aztreonam- avibactam. Aztreonam is classified as a monocyclic beta-lactam, capable of inhibiting the synthesis of the cell wall of bacteria, since it acts on penicillin-binding proteins, on the other hand, Avivactam is recognized for its inhibition activity of non- β -lactam beta-lactamase enzymes that it effectively inhibits serine carbapenemases (CP) (Sader et al. 2020), which does not allow some beta-lactamases such as class A, C and D to hydrolyze Aztreonam.

It should be noted that Emblaveo is indicated in adult patients with limited therapeutic options, so it is recommended to consult with a doctor with experience in

the treatment of infectious diseases before using it. Likewise, it is important to mention that the most frequent adverse reactions were anemia, elevation of serum transaminases and diarrhea. As it is a drug that has recently been approved, pharmacovigilance is important with respect to serious and unexpected adverse events that it may present in the course of its use in patients.

The effectiveness of Zevtera (FDA, 2024) for the treatment Staphylococcus aureus bloodstream infections (bacteremia) (SAB) was verified through randomized, controlled, double-blind clinical trials. 69.8 % of participants who received Zevtera showed treatment success, defined as survival, improvement in symptoms, elimination of the bacteria from the bloodstream, absence of new complications (FDA, 2024), versus 68.7% of participants who received the comparator drug; for the treatment of community-acquired bacterial pneumonia (CABP), efficacy was

assessed by early clinical response, 91.3% of subjects treated with Zevtera achieved an early clinical response in the assigned period, compared to 88.1% of subjects who were treated with the comparator treatment; For CABP treatment, the main measure of effectiveness was the clinical cure rate at the cure test visit between days 7 and 14, of participants who were treated with Zevtera 76.4% achieved clinical cure, versus 79.3% of those who were treated with the comparator drug.



The Food & Drug Administration (FDA) on April 3, 2024 approved a new antibiotic Zevtera (ceftobiprole medocartil sodium injection), intended for the treatment of adults with Staphylococcus aureus (SAB) bloodstream infections (bacteremia), also for cases of right-sided infective endocarditis; as well as for adult patients with acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI); and for adult and pediatric patients in the age ranges three months to less than 18 years with community-acquired bacterial pneumonia (CABP) (Food and Drug Administration (FDA) 2024).



The median rates reported in 76 countries are 42% for E. coli resistant to third-generation cephalosporins and 35% for Staphylococcus methicillin-resistant aureus, which represent a major concern. In the case of urinary tract infections caused by E. coli, they reveal that one in five cases showed reduced susceptibility to standard antibiotics such as ampicillin, cotrimoxazole and fluoroquinolones in 2020. This makes it difficult to effectively treat infections.

Resistance of some bacteria

The global rise in antibiotic resistance poses a significant threat, decreasing the effectiveness of common antibiotics against widespread bacterial infections. The 2022 Global Antimicrobial Use and Resistance Surveillance System (GLASS) report highlights alarming rates of resistance among prevalent bacterial pathogens.

Higher levels of resistance potentially lead to greater use of last resort drugs such as carbapenems, for which resistance is in turn observed in multiple regions. As the effectiveness of these last-resort medications is compromised, the risks of infections that cannot be treated increase. Projections from the Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) indicate that resistance to last resort antibiotics is expected to double by 2035 compared to 2005 levels, underscoring the urgent need of sound antimicrobial stewardship practices and improved surveillance coverage worldwide (WHO, 2022).



Klebsiella pneumoniae is a common intestinal bacterium, also showed high levels of resistance against critical antibiotics.

Conclusion

Antimicrobial Resistance (AMR) is an issue of concern for public health systems; therefore, it is important for drug regulatory agencies and the World Health Organization (WHO) to develop new medications that counteract the lack of effectiveness of some of the antibiotics currently used. High surveillance agencies such as EMA and FDA develop guidelines for the pharmaceutical industry that promote research into new antibacterial drugs for the treatment of different infections, as well as educational programs, to promote the rational use of antibiotics and counteract the bad practice of self-medication. Therefore, education in this regard, from health professionals and the population that consumes this type of drugs, is an essential part of reducing AMRs.

Bibliographic references

1. European Medicines Agency. (22 de marzo de 2024). Emblaveo. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emblaveo>
2. Pfizer Inc. (1 de Junio de 2023). Phase 3 studies of pfizer's novel antibiotic combination offer new treatment hope for patients with multidrug-resistant infections and limited treatment options | pfizer. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-releasedetail/phase-3-studies-pfizers-novel-antibiotic-combination-offer>
3. Sader, H. S., Carvalhaes, C. G., Arends, S. J. R., Castanheira, M., & Mendes, R. E. (2020). Aztreonam/avibactam activity against clinical isolates of Enterobacterales collected in Europe, Asia and Latin America in 2019. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(3), 659-666. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa504>
4. Food & Drug Administration. (3 de Commissioner, O. of the. (April 3, 2024). FDA approves new antibiotic for three different uses. FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-antibiotic-three-different-uses>
5. Organización Mundial de la Salud. (17 de noviembre de 2021). Global antimicrobial resistance and use surveillance system (glass) report: 2022. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240062702/>
6. Organización Mundial de la salud (17 de noviembre de 2021). Resistencia a los antimicrobianos. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
7. Organización Mundial para la Salud (2022). La resistencia a los antimicrobianos y el Marco de Cooperación de las Naciones Unidas para el Desarrollo Sostenible: orientaciones para los equipos de las Naciones Unidas en los países [Antimicrobial resistance and the United Nations Sustainable Development Cooperation Framework: guidance for United Nations country teams] <https://www.fao.org/3/cb6755es/cb6755es.pdf>

