

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



PROPUESTA DE UNA GUIA DE ELABORACION E INSCRIPCION DE
EXPEDIENTE TECNICO PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS DE USO
VETERINARIO

TRABAJO DE GRADUACION PRESENTADO POR

HECTOR JAVIER MARQUEZ BONILLA
JUAN RAMON MARTINEZ CORLETO

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADO EN QUIMICA Y FARMACIA

JULIO 2021

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMERICA.

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO. ROGER ARMANDO ARIAS BENITEZ

SECRETARIO GENERAL

INGENIERO. FRANCISCO ANTONIO ALARCON SANDOVAL

FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA

DECANA

LICDA. REINA MARIBEL GALDAMEZ

SECRETARIA

LICDA. EUGENIA SORTO LEMUS.

DIRECCION DE PROCESOS DE GRADUACION

DIRECTORA GENERAL

MSc. Cecilia Haydeé Gallardo de Velásquez

TRIBUNAL CALIFICADOR

ASESORAS DE AREA EN: CONTROL DE CALIDAD

MSc. Rocío Ruano de Sandoval

Licda. Ariana Lisseth García de Ventura

DOCENTES ASESORES

Lic. Rafael Edgardo Bolaños Guinea.

MSc. Eliseo Ernesto Ayala Mejía.

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso por darme la sabiduría y paciencia necesaria para llevar a cabo este trabajo de graduación que marca una etapa muy importante en mi vida.

A mi madre Verónica Bonilla que desde siempre ha estado a mi lado apoyándome de todas las formas posibles, por ser mi soporte en cada etapa de mi vida, y porque siempre ha sido ejemplo de integridad, fuerza y lucha para ser cada día un mejor ser humano.

A mi padre Manuel Márquez, mi amigo por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad, con reglas con algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivo constantemente para alcanzar mis anhelos.

A mi abuelo Fermín Salguero (Papito Pincho), que Dios en gloria te tenga por nunca dejar de creer que se podía, te llevo en mi corazón.

A mi prometida Miriam Montano, por tu amor, por tu apoyo incondicional para lograr alcanzar esta victoria y mostrarme los bellos momentos de la vida.

A toda mi familia Márquez Bonilla, gracias por todo su cariño y por darme ánimos para continuar este camino.

Al tribunal calificador que lo conforma Licda. Ariana, MSc. Rocío y mi queridísima amiga MSc. Cecilia Gallardo gracias por brindarme sus conocimientos y dirección con paciencia, dedicación, esmero.

A mi amigo y asesor de Tesis Lic. Eliseo Ayala (Cheyo), por tus animos y nunca dejar de insistir que se podía alcanzar este triunfo.

A la Asociación General de Estudiantes de Química y Farmacia Doctor Benjamín Orozco y pupilaje CASA NONI por ser una escuela de aprendizaje de la vida y por todos lo bueno momentos que compartí siendo parte de ella.

Héctor Javier Márquez Bonilla

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, agradezco a Dios todo poderoso, por guiarme en el camino correcto para lograr mis metas.

A mis padres que estuvieron apoyándome todo el tiempo, infinitamente estaré agradecido porque por ellos soy una persona que siempre ve hacia adelante, gracias mami por todo el amor que me brindas siempre, por esos consejos que me diste y los valores que me inculcaste, a mi padre por ser un pilar en mi vida, un apoyo en los momentos complicados, a mi familia por apoyarme en mis decisiones

A mi abuela quien siempre estuvo apoyándome y animándome en los momentos difíciles.

A Polar, quien siempre estuvo pendiente de mí y me animo a echarle ganas y que sin ti no hubiera logrado llegar a este punto.

A mis asesores de Tesis MSc. Eliseo Ayala y Lic. Rafael Guinea, gracias por la guía en este camino por la paciencia y porque confiaron y creyeron en nosotros.

A mis amigos (La Manada), porque ellos siempre creyeron en mí, por el apoyo, los desvelos y las incontables aventuras que pasamos para lograr cumplir nuestras metas.

A mi compañero de tesis por la paciencia y el apoyo en este proceso.

Juan Ramón Corleto

INDICE

	Pág.
Resumen	
Capítulo I	
1.0 Introducción	xiv
Capítulo II	
2.0 Objetivos	
Capítulo III	
3.0 Marco teórico	19
3.1 El creciente papel del Farmacéutico en la Industria Farmacéutica	19
3.2 Historia de los Asuntos Regulatorios en El Salvador en el entorno del Registro Sanitario aplicado a Medicamentos Veterinarios.	20
3.2.1 Consideración del estado parte	20
3.3 Ministerio de Agricultura y Ganadería	22
3.4 División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.	25
3.4.1 Funciones generales	26
3.5 Requisitos generales para acceder al servicio de la División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.	27
3.6 Costo del servicio de inscripción	27
3.7 Pasos a seguir para Identificar el tipo Tipos de registro sanitario	28
3.7.1 Registro Sanitario Común.	28
3.7.2 Registro Sanitario.	28
3.8 Expediente Técnico (Dossier).	30
3.9 Documentación Legal.	30
3.9.1 Licencia Sanitaria	30
3.9.2 Aviso de Responsable Sanitario	31

3.9.3 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)	31
3.10 Documentación Técnica.	31
3.10.1 Diagrama de Producción.	32
3.10.12 Materiales de Envase.	32
3.11 Control de Producto Terminado.	32
3.11.1 Métodos Analíticos.	33
3.11.2 Estudio de Estabilidad.	33
3.11.3 Pruebas de Eficacia	34
3.11.4 Parte Farmacológica.	34
3.12 Medicamentos Veterinarios.	35
3.12.1 Tipos de medicamentos veterinarios.	35
 Capítulo IV	
4.0 Diseño metodológico.	39
4.1 Tipo de estudio.	39
4.2 Investigación bibliográfica.	39
4.3 Investigación de campo.	40
 Capítulo V	
5.0 Resultados y discusión de resultados	47
5.1 Recopilación de información técnica, analítica y bibliográfica.	47
5.2 Matriz de desarrollo de consulta.	61
5.3 Propuesta de guía del usuario para la inscripción de medicamentos veterinarios.	77
5.4 Desarrollo de un modelo de Expediente Técnico para el Registro Sanitario de un Medicamento Veterinario	102

Capítulo VI	
6.0 Conclusiones	170
Capítulo VII	
7.0 Recomendaciones.	172
Bibliografía.	
Glosario	
Anexos	

INDICE DE ANEXOS

ANEXO N°

1. Reglamento técnico centroamericano (RTCA) 65.05.51:18 medicamentos veterinarios y productos afines. requisitos de registro sanitario y control.
2. Formato de entrevista dirigido al departamento de asuntos regulatorios del laboratorio de productos veterinarios.
3. Formato de entrevista dirigida al técnico de registro de medicamentos veterinarios y productos afines.
4. Listado de sustancias de uso veterinario prohibidas y restringidas.
5. Formato de ejemplo del Certificado de habilitación para laboratorios fabricantes.
6. Listado de medicamentos veterinarios y productos afines, sujetos a registro simplificado.
7. Certificado de análisis de un lote comercial.
8. Formula cuali-cuantitativa.
9. Trabajos científicos y/o monografías.
10. Cajas, Etiqueta y prospecto de empaque.
11. Formato de guía para la elaboración de contrato de servicios profesionales entre el propietario y el regente.
12. Flujograma de producción.
13. Pasos para descargar la solicitud de registro del sitio web del ministerio de agricultura y ganadería.
14. Diagrama de flujo del proceso de registro sanitario.

INDICE DE TABLAS

Tabla N°	Página
1. Criterios de selección de los participantes en la entrevista abierta.	42
2. Formato de matriz de desarrollo, desarrollo requisitos descritos en el formulario A1 del anexo A del RTCA 65.05.51:18.	48
3. Matriz de desarrollo	61

INDICE DE FIGURAS

Figura N°	Página
1. Contenido de la etiqueta que identifica el Expediente Técnico	103
2. Uso de carpeta y etiquetado para el expediente técnico	110
3. Ejemplo del Certificado de Habilitación	200
4. Material de empaque para frascos de 10 mL.	218
5. Material de empaque para frascos de 20 mL.	219
6. Material de empaque para frascos de 50 mL.	220
7. Material de empaque para frascos de 100 mL.	221
8. Material de empaque para frascos de 250 mL.	222
9. Material de empaque etiqueta general.	223
10. Material de empaque proyecto de inserto.	223
11. Flujograma de producción.	225
12. Portal del Ministerio de Agricultura y Ganadería	227
13. Icono de la Dirección General de Ganadería.	227
14. Icono de la Dirección de Cuarentena Animal y Registro Vet.	228
15. Icono de la Dirección de Registro y renovación de medicamentos veterinarios y productos afines.	228
16. Página de la Dirección de Registro y renovación de medicamentos veterinarios y productos afines.	229
17. Descarga de la solicitud de registro	229

RESUMEN

En la presente investigación se proponen lineamientos en la interpretación de la normativa vigente para la obtención de registros sanitarios de medicamento de uso veterinario, hoy en día no se cuenta con directrices detalladas emitidas por la entidad reguladora, que detallen de manera puntual los documentos que conforma un expediente de registro veterinario y la documentación extra que se anexa al expediente, es por ello que nace la propuesta de elaborar una Guía para la inscripción de expedientes de productos veterinarios, dadas la actualización de del RTCA 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control”, es por ello que se realizó una investigación de campo que consistió en una serie de entrevistas en área de asuntos regulatorios de un laboratorio farmacéutico de productos veterinarios y otra en el área de cuarentena animal y registro veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería, además cada requisito del RTCA 65.05.51:18 se desarrolló en una matriz de desarrollo hasta culminar en un ejemplo de expediente (Dossier) con ejemplos de la documentación requerida para el proceso, dicha investigación se realizó en el período comprendido de mayo de 2019 a mayo de 2020 y dados los resultados obtenidos en la investigación se concluyó sobre la importancia de reforzar los conocimientos de las leyes que regulan la fabricación y comercialización de medicamentos de uso veterinario en El Salvador desde el ámbito estudiantil, en general se recomienda, enfatizar la enseñanza sobre temas regulatorios desde la cátedra universitaria tanto en Control de Calidad de medicamentos como en Legislación farmacéutica, así como la constante actualización de los profesionales químicos farmacéuticos que se dedican a esta rama de la profesión.

CAPITULO I
INTRODUCCION

1.0 INTRODUCCION

La industria farmacéutica en el país es un sector empresarial importante que se dedica a la fabricación y comercialización de un gran número de medicamentos que son fundamentales en el tratamiento y prevención de muchas enfermedades. La obtención de un Registro Sanitario es un requisito indispensable para la distribución y venta de cualquier especialidad farmacéutica tanto para uso humano como veterinario.

El registro sanitario de una especialidad farmacéutica de uso veterinario surge para garantizar la calidad de todos los productos farmacéuticos cumpliendo estándares de seguridad y eficacia. Para que un producto farmacéutico de uso veterinario pueda ser comercializado debe de reunir una serie de requisitos que establece la Autoridad Sanitaria de cada país o región, en el formulario A1 del anexo A del Reglamento Técnico Centroamericano 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control” (ver anexo N° 1), se describe uno a uno cada requisito.

En el presente trabajo se propone un formato de matriz de desarrollo y una guía del usuario para facilitar la obtención de un registro veterinario; en el formato de matriz de desarrollo se enlista, explica y desarrolla cada uno de los requisitos descritos en el formulario A1 del anexo A del RTCA 65.05.51:18 (ver anexo N° 1), la guía del usuario contiene una introducción, objetivos, normativas relacionadas en asuntos regulatorios, conceptos básicos, costos y descripción del servicio de inscripción, además del formulario A1 del anexo A para la solicitud de Registro. La herramienta utilizada en la recopilación de la información para el trabajo en estudio corresponde a un formato de entrevistas utilizado en las visitas de campo realizadas a un laboratorio farmacéutico (ver anexo N° 2), especialistas en el desarrollo y preparación de medicamentos veterinarios, y a la División de

cuarentena Animal y Registro Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería (ver anexo N° 3) en donde se revisaron documentos técnicos y legales que se deben presentar en la conformación de un expediente técnico, la Guía del Usuario define de manera general las condiciones necesarias para iniciar la conformación del expediente técnico evaluando como primer punto el listado de sustancias prohibidas en medicina veterinaria (ver anexo N° 4), y clasificando al medicamento veterinario de acuerdo al nivel de riesgo que especifica el RTCA 65.05.51:18 (ver anexo N° 1), ya que de esta manera se condiciona el tipo de registro común o simplificado al cual está sujeto y las pautas para la recolección de la documentación a ser presentada.

El objetivo principal del trabajo fue proponer una herramienta útil, con fines pedagógicos, o para aquellos profesionales químicos farmacéuticos que se dediquen a la elaboración y obtención de registros sanitarios ante el Ministerio de Agricultura y Ganadería, consolidando un expediente técnico que pueda servir como ejemplo a seguir para el cumplimiento de todos estos requisitos descritos en el formulario A1 del anexo A del RTCA 65.05.51:18.

Esta investigación se realizó en el período comprendido de mayo de 2019 a mayo de 2020, con la información requerida por División de cuarentena animal y registro veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería, y apoyo del Departamento de asuntos Regulatorios de un laboratorio farmacéutico especialistas en el desarrollo y preparación de medicamentos veterinarios, y de la sección de Control de Calidad de la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador (UES).

CAPITULO II
OBJETIVOS

2.0 OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL.

Proponer una guía de elaboración e inscripción de un expediente técnico para productos farmacéuticos de uso veterinario.

2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.

2.2.1. Recopilar información técnica, analítica y bibliográfica realizando visitas de campo a un laboratorio Farmacéutico y al Ministerio de Agricultura y Ganadería mediante una serie de entrevistas, para la elaboración del Expediente Técnico de un medicamento de uso veterinario.

2.2.2. Elaborar un modelo de matriz de desarrollo que describa los requisitos expuestos en el formulario A1 del anexo A del Reglamento Técnico Centroamericano 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control.

2.2.3. Diseñar una propuesta de guía del usuario para la elaboración e inscripción de nuevos registros sanitarios de medicamentos veterinarios ante el Ministerio de Agricultura y Ganadería.

2.2.4. Desarrollar un modelo de Expediente Técnico para el registro sanitario de productos farmacéuticos utilizado en medicina veterinaria para comercio local y que cumpla con los requisitos vigentes exigidos.

CAPITULO III
MARCO TEORICO

3.0 MARCO TEORICO.

3.1 El creciente papel del Farmacéutico en la Industria Farmacéutica. ^(1,2)

Muchas personas asocian los medicamentos con la profesión médica, debido a su intervención en la prescripción, otras lo identifican con el farmacéutico de oficina como consecuencia de su actuación en la dispensación, pero en realidad detrás del medicamento existe un grupo de profesionales de la industria farmacéutica que además de responsabilizarse de la dirección técnica, también participan en las diferentes etapas de investigación, desarrollo, producción y comercialización de un fármaco.

Así pues, el farmacéutico está cada vez más presente en el inicio de programas de investigación donde sus conocimientos en fisiología, farmacología y química le permiten aportar nuevas hipótesis de trabajo, relacionando mecanismos de acción con posibles indicaciones terapéuticas, participando tanto en el diseño de las estructuras químicas como en las fases de identificación y validación de dianas terapéuticas y posterior evaluación farmacológica.

En esta etapa de investigación también son de extraordinario valor sus conocimientos en los campos de la farmacocinética, metabolismo y toxicología, colaborando en los estudios que deben garantizar la seguridad de los nuevos fármacos.

Como es sabido, el sector de la industria del medicamento está muy regulado y en constante actualización, por lo que son muchos los laboratorios que confían al farmacéutico la responsabilidad de garantizar el cumplimiento de todos los requisitos que las autoridades sanitarias nacionales e internacionales exigen para la comercialización de los medicamentos. ⁽²⁾

Esta importante labor se complementa también con su participación en la elaboración del expediente técnico de Registro, que además de cumplir una serie de criterios reguladores también debe incorporar un alto contenido científico y técnico, y es por ello que el farmacéutico por la amplia y variada formación que recibe durante su carrera es la profesional más indicada para esta labor, ya que conoce y domina de principio a fin toda la secuencia del medicamento.

Finalmente, no debe olvidarse que el farmacéutico de la industria cada vez está tomando más responsabilidades en otros sectores industriales tales como el de la alimentación, cosmética, productos sanitarios y plantas medicinales, lo que representa una apuesta de estas industrias hacia el profesional que además de sus conocimientos científico-técnicos representa el garante de la calidad de su producción.

3.2 Historia de los Asuntos Regulatorios en El Salvador en el entorno del Registro Sanitario aplicado a Medicamentos Veterinarios. ⁽³⁾

El Consejo Superior de Salud Pública (CSSP) fue creado de conformidad con el Decreto Legislativo No. 2108 de fecha 25 de mayo de 1956, publicado en el Diario Oficial No. 168, 171 de fecha 6 de junio de ese mismo año, se emitió la Ley del Consejo Superior de Salud Pública y de las Juntas de Vigilancia de las Profesiones Médica, Odontológica y Farmacéutica, reformadas mediante los Decretos Legislativos No. 357 y 591 de fechas 21 de marzo de 1985 y 12 de febrero de 1987, publicados en los Diarios Oficiales No. 75, Tomo 287 y 43, Tomo 294 de fecha 23 de abril de 1985 y 4 de marzo de 1987 respectivamente. Según literal i) del artículo 14 del Código de Salud de El Salvador es atribución del CSSP: “Llevar un registro público de las autorizaciones, de las especialidades químico farmacéuticas, cosméticos y otras sustancias que ofrezcan acción terapéutica.” ⁽⁵⁾

Es hasta la Constitución del 15 de diciembre de 1983, que es la vigente en la actualidad, que se regula específicamente lo que ha medicamentos respecta, ya que se introduce la obligación del Estado a proveer los recursos necesarios e indispensables para el control permanente de la calidad de los productos químicos y farmacéuticos, por medio de organismos de vigilancia. En la reforma realizada en el año 2000, se le delego al Estado, por mandato constitucional, la determinación de una política nacional de salud, así como su control y la supervisión de su aplicación, dentro de la cual se incluye una política de medicamentos. ⁽⁴⁾

Considerando:

- Que es obligación del Estado promover y mantener estándares adecuados en el medio ambiente y en especial en la salud de población y que por tanto es necesario coordinar las acciones en materia de Salud Pública, también desde el punto de vista de la salud animal, la cual incide directamente en la salud humana.

- Que es obligación fundamental del Ministerio de Agricultura y Ganadería el fomentar la producción pecuaria, proteger el hato Nacional y dictar las medidas requeridas para ello, todo de conformidad con lo establecido en la Ley No 7060, del 31 de marzo de 1987, publicada en el Alcance No 10 a La Gaceta No 65 del 3 de abril de 1987.

- Que dentro de los objetivos y funciones de la Dirección de Salud Animal está el establecer las medidas necesarias relativas al registro, importación, desembalaje. Producción, control de calidad, Almacenamiento, transporte, venta y correcta utilización de los medicamentos de uso veterinario.

- Que la presencia de residuos y metabolitos indeseables de los medicamentos veterinarios en los alimentos de origen animal que ingresan a la cadena alimenticia del hombre, representan un riesgo potencial para la salud pública, el medio ambiente y para las exportaciones nacionales de esos alimentos.
- Que el uso de los medicamentos veterinarios debe estar en concordancia con las políticas epizootiológicas dictadas por la Dirección de Salud Animal.
- Que es necesario modernizar y adecuar la normativa que regula a los medicamentos veterinarios a las necesidades actuales de la sociedad salvadoreña, el comercio internacional y a los compromisos que ha adquirido el país en esta materia.

3.3 Ministerio de Agricultura y Ganadería. (6,7,8)

Desde antes de 1893 preocupa al gobierno de la República el incremento de la industria agrícola nacional como patrimonio principal de la nación; en aquel entonces ya existían algunas disposiciones sobre la materia, dispersa en Decretos y otras leyes del país, pero parece que fue en el citado año cuando, con la promulgación del “Código de Agricultura”, se manifestó concretamente esa preocupación, puesto que de esa manera se estaba reconociendo la importancia de las actividades agrícola.

Este Código, que por su propia naturaleza está inclinado a proteger la propiedad, “su posesión, uso y goce”; los derechos de los trabajadores agrícolas y a determinadas reglas de procedimiento, resulta interesante porque también legisla sobre el establecimiento o fundación de la Facultad de Agronomía y de un cuerpo

de ingenieros agrónomos; sobre la concesión de créditos y la formación de empresas, lo cual ya es ir en camino de la tecnificación y fomento de la industria agrícola. ⁽⁷⁾

Acentuando el interés que prevalecía entonces, en 1899, el Poder Ejecutivo creó una Junta Central de Agricultura, llamada a promover el desarrollo agrícola del País. Esta junta, integrada por elementos de prestigio, particulares al Gobierno, funcionó auxiliada por Juntas Departamentales y financiada por medio de arbitrios municipales creados al efecto. ⁽⁷⁾

La Junta Central de Agricultura desempeñó un papel importante en el desarrollo de la Industria Agrícola; creó la Dirección General de Agricultura el 27 de abril de 1902, estableció un laboratorio de Química; fundó una Escuela de Agronomía, la primera en Centroamérica (1910); organizó estaciones experimentales; promovió exposiciones agrícolas e industriales; la piscicultura; cultivos comerciales, entre ellos el algodón; fomento el uso de fertilizantes y realizó otros trabajos de investigación científica. ⁽⁷⁾

3.3.1 Creación de la Secretaría de Estado:

En el año de 1911, al asumir la Presidencia de la República el Dr. Manuel Enrique Araujo, el 1º de marzo de dicho año, en el Decreto de Organización del Gabinete de Gobierno (D.E. del 1º de marzo de 1911. D.O. N° 50 del 2 de marzo de 1911), creó la Secretaría de Agricultura. En aquel entonces el Dr. Araujo asumió provisionalmente, y encomendó la de Agricultura a Don Miguel Dueñas. A la sazón existían 4 Ministerios y 7 Subsecretarías, siendo la de agricultura la octava, la cual fue anexada al Ministerio de Gobernación (D.E. del 20 de junio de 1911. D.O. N° 140 del mismo mes y año). ⁽⁷⁾

Posteriormente, la Asamblea Nacional Legislativa, por Decreto de fecha 30 de marzo de 1911, definió las atribuciones de la SECRETARÍA DE AGRICULTURA, atribuyéndole el régimen y gobierno de la industria agrícola que consignaba el Art. 1º. De la Ley Agraria de entonces, agregándole además la inspección de los caminos vecinales y municipales, lo relativo a los impuestos sobre los productos agrícolas; la importación de maquinaria agrícola y otros más (D.L. del 20 de marzo de 1911. D.O. N° 78 del 4 de abril de 1911). ⁽⁷⁾

El Diario Oficial del 4 de abril de 1911 consigna a este respecto en su editorial, los siguientes fragmentos:

“Publicase en su edición de hoy, el Decreto en el cual se regulan las atribuciones del IMPORTANTE MINISTERIO DE AGRICULTURA”. ⁽⁷⁾

“Y es que la agricultura es la fuente de toda riqueza y la base de la soberanía de un país; porque más que otros organismos, la felicidad de los pueblos se funda en la efectividad del cultivo de la tierra”. ⁽⁷⁾

“El medio más eficaz de aumentar los ingresos de la hacienda de un país, es provocar el incremento de la riqueza pública; y la riqueza pública es, ante todo, la tierra floreciente de cultivos, hecha ubérrima con el esfuerzo del hombre y las aplicaciones de las ciencias”. ⁽⁷⁾

“Vasto es el alcance del MINISTERIO DE AGRICULTURA: levantamiento de catastros que establezcan el estado civil de cada propiedad; construcción de una gran red de canales para convertir en tierra de regadío las de secano, aprovechando las grandes corrientes de agua que hoy llevan su caudal de riquezas al mar; introducción de máquinas auxiliares de los cultivos; establecimiento de fábricas de abono para fertilizar los terrenos ya agotados; he

aquí lo más saliente del programa que tiene ante sí, ese negociado oficial de radio incalculable". (7)

Fue el 1º de julio de 1911, cuando entra en vigencia el presupuesto, que dio inicio operativamente LA SECRETARÍA DE AGRICULTURA con un Oficial Mayor, tres escribientes y un portero Ubicados en El Palacio Nacional.

El Ministerio siempre estuvo anexo a otras carteras, y del examen de las respectivas memorias y presupuestos se deduce que nunca tuvo una organización eficiente y que su labor fue casi limitada a actividades puramente administrativas y consecuenciales. Toda la labor de entonces corresponde a La Dirección General de Agricultura, que en sí era una Unidad de reducida capacidad.

Casi todos los trabajos de defensa y fomento de la industria agropecuaria de hoy día, fueron abordados por la Junta Central de Agricultura, La Dirección General de Agricultura y el naciente Ministerio.

A pesar de que, posiblemente por la situación económica de la época, el Ministerio no pudo operar independientemente, el prestigio, la constancia de su labor modesta y las necesidades del mejoramiento agropecuario nacional, hicieron que, en octubre de 1946, ya con la denominación del MINISTERIO DE AGRICULTURA E INDUSTRIA, surgiera a la vida pública con su propia estructura orgánica, iniciando así, su presente época de desarrollo y progreso.

3.4 División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería. (8)

Esta división brinda servicios de calidad que permiten al sector agropecuario integrarse al plan de desarrollo del país, facilita el comercio de animales, productos y subproductos pecuarios; el comercio de vegetales, productos y subproductos vegetales tanto en los mercados nacionales como internacionales; además de vigilar, operar y negociar políticas en materia de su competencia, en la importación y el comercio nacional mediante una organización armonizada y equivalente, que asegura que las medidas sanitarias y fitosanitarias se basan en una evaluación de riesgos para la salud agropecuaria y la salud pública; gozando así del respeto y confianza de la comunidad nacional e internacional.

3.4.1 Funciones:

- Controlar el ingreso al país de animales y sus productos, con la finalidad de prevenir la introducción de plagas, enfermedades que pueden afectar la salud animal del país. De igual manera certificar la sanidad e inocuidad de productos de origen animal para la exportación.
- Controlar el ingreso al país de Vegetales y sus productos, con la finalidad de prevenir la introducción de plagas, enfermedades que pueden afectar la salud vegetal del país. De igual manera certificar la sanidad e inocuidad de productos de origen vegetal para la exportación.
- Controlar la importación, formulación, comercialización y uso de los insumos para uso pecuario a través del registro y fiscalización de los mismos, a fin de verificar su calidad y reducir riesgos a la producción pecuaria, salud animal y salud pública.
- Siendo este último de vital importancia ya que regula toda actividad encaminada al registro y renovación de Registros Sanitarios de los

medicamentos veterinarios y productos afines fabricados en El Salvador o importados, bajo los Reglamentos Técnicos Centroamericano.

3.5 Requisitos generales para acceder al servicio de la División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.

- Establecimientos/Empresa registrante debidamente registrada ante el Área de Registro y Fiscalización Veterinaria (ver anexo N° 5).
- Solicitud para registro de Productos Veterinarios (ver anexo N° 1).
- Presentar expediente original (copia será únicamente para productos endectocidas, ectoparasiticidas o fungicidas).
- Toda información debe ser presentada y transmitida por el regente propietario o representante legal
- Todo establecimiento veterinario debe estar registrado y autorizado (ver anexo N° 5) por la Autoridad Competente. Los establecimientos se clasifican en:
 - Fabricantes
 - Fraccionadores
 - Comercializadores (Importadores, Exportadores y Droguerías).
 - Establecimiento registrante e. Farmacias o expendios veterinarios

3.6 Costo del servicio de inscripción:

- Análisis de laboratorio: \$79.10 para productos que en sus formulaciones no incluyan ectoparasiticidas, endectocidas o fungicidas.
- Análisis de laboratorio para ectoparasiticidas, endectocidas o fungicidas dependerá de la formulación, a determinar por el Laboratorio del Control y Calidad de Plaguicidas.
- Certificado de libre venta (luego de la aprobación del producto) \$141.25

3.7 Pasos a seguir para Identificar el tipo Tipos de registro sanitario ^(18,19)

Se consideran dos tipos de registro sanitario de Medicamentos Veterinarios y Productos Afines

3.7.1 Registro Sanitario Común. ^{18,19)}

Se aplica a todos los Medicamentos Veterinarios y Productos Afines, exceptuando aquellos que no estén en el Listado Armonizado de Productos sujetos a registro sanitario Simplificado.

3.7.2 Registro Sanitario. ^(18,19)

Se aplica a todos los Medicamentos Veterinarios y Productos Afines que se encuentran en el Listado Armonizado de Productos sujetos a registro (Ver anexo N° 6) Sanitario simplificado. Dicho registro sanitario no implica que estos productos sean de libre venta

Para la obtención del registro sanitario de medicamentos veterinarios se deberá remitir el Reglamento Técnico Centro Americano para medicina veterinaria (Ver Anexo N° 1)

- Solicitud de registro de medicamentos veterinarios, formulario 1 anexo A. (ver anexo N° 1).
- Certificado de análisis del producto original (ver anexo N° 7).
- Formula Cualitativa-Cuantitativa del producto (ver anexo N° 8).
- Metodología de análisis para determinar propiedades del producto.
- Literatura técnica y comercial (ver anexo N° 9).
- Informe sobre las diferentes capacidades de envase en que se comercializara y la clase de material con que está hecho el envase. Etiqueta, inserto y empaque (ver anexo N° 10).

- Estudios científicos que respalden la eficacia, estabilidad, seguridad y calidad, para cada una de las especies solicitadas del producto a registrar. Además, podrá complementar con referencia bibliográfica existente.
- Una muestra del producto y estándar analítico de el/los principios activos (los biológicos no aplican para este punto), cantidades suficientes establecidas según forma farmacéutica.

3.8 Expediente Técnico (Dossier). ⁽⁹⁾

3.8.1 Definición de Expediente Técnico.

Se llama Expediente Técnico (Dossier) a un conjunto de documentos, planes, procedimientos, informes, registros, u otros atributos que incluyen toda la información requerida sobre un tema concreto. Por lo general, estos documentos suelen ir archivados en carpetas o archivadores, y una vez completado el dossier, se guarda o archiva como una única unidad documental para su posible consulta futura.

En el área industrial, y sobre todo en el sector farmacéutico, cuando hablamos de “Expediente Técnico”, nos referimos a un Dossier que incluye todos los documentos que certifican que un determinado proceso, producto o servicio se ha realizado conforme a unos estándares de calidad fijados.

Para el otorgamiento de un registro sanitario a cualquier medicamento, se verificará previamente el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación y del proceso de producción del medicamento, así como la certificación de sus principios activos.

Según el Reglamento Técnico Centro Americano “requieren Registro Sanitario todos los medicamentos veterinarios y productos afines que se fabriquen,

importen, exporten, fraccionen o comercialicen y deben estar autorizados por la Autoridad Competente.

Por lo tanto, el Ministerio de Agricultura y Ganadería es el ente regulatorio que se encarga de regular y controlar los siguientes productos:

- Productos farmacéuticos o de medicina alternativa de usos veterinario.
- Productos químicos de uso veterinario exclusivo.

3.8.2 Aspectos que conforman un Expediente Técnico:

Un expediente (Dossier) está conformado principalmente por tres partes diferentes: el aspecto legal, el aspecto técnico y el aspecto médico. Para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático es necesario contar con los siguientes documentos propuestos:

3.9 Documentación Legal. (18,19)

3.9.1 Licencia Sanitaria (ver anexo N° 5)

Es el documento otorgado por el Ministerio de Agricultura y Ganadería al haber cumplido con todos los requisitos de buenas prácticas de manufactura dentro de un rubro legal, el cual permite fabricar y comercializar medicamentos veterinarios. Este organismo menciona que “los establecimientos relacionados con la fabricación, preparación, almacenamiento y venta, tanto de productos como de materias primas relacionados con medicamentos controlados (psicotrópicos, estupefacientes), vacunas, toxoides, hemoderivados, los laboratorios de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología, para el estudio, experimentación de medicamentos y materias primas, o auxiliar de la regulación sanitaria, los establecimientos que fabrican sustancias tóxicas, plaguicidas y nutrientes vegetales, deben contar con licencia sanitaria, por lo que deberán

realizar el pago de derechos correspondiente y presentar aviso de responsable sanitario”.⁽⁶⁾

3.9.2 Aviso de Responsable Sanitario (ver anexo N° 11)

El aviso de responsable sanitario es un documento con el que se deberá contar en la industria farmacéutica que nos dice quién es el responsable sanitario del local ya que el Ministerio de Agricultura y Ganadería exige que “Los establecimientos deberán contar con un responsable sanitario, quien asegurará la identidad, pureza y seguridad de los productos y los procesos que se realizan en el establecimiento, así mismo deberá ingresar el aviso de designación del responsable sanitario” el formato para la acreditación del mismo se describe a continuación.

3.9.3 Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)

El certificado de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF o GMP por sus siglas en inglés), es un “Documento emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del producto que se somete a registro, en el cual se certifica que el laboratorio fabricante está en obligación de cumplir con las BPF vigentes y como tal está sujeto a inspecciones periódicas para verificar dicho cumplimiento”)

3.10 **Documentación Técnica.**⁽¹⁹⁾

3.10.1 Fórmula Cualitativa-Cuantitativa (ver anexo N° 8)

La fórmula Cualitativa-Cuantitativa, como su nombre lo indica, nos explica la composición en la formulación del medicamento en forma cualitativa, diciéndonos que materias primas y excipientes se encuentran contenidas en él y, en forma cuantitativa, expresando que cantidad de cada materia prima o excipiente se tiene.

3.10.2 Diagrama de Producción. (ver anexo N° 12)

Primero se deberá contar con el resumen de producción del medicamento, este sirve tanto para hacer las órdenes de producción y para hacer le diagrama de producción. El diagrama de producción es aquel el cual nos indica de manera más gráfica y sencilla a través de símbolos todo el proceso de producción del medicamento desde el acondicionamiento de las áreas de trabajo hasta el almacenamiento del producto terminado y distribución, incluyendo puntos de análisis y de control en los pasos correspondientes.

3.10.2 Materiales de Envase. ⁽¹⁹⁾

Se deberá proporcionar un documento que contenga una breve descripción de los materiales de envasado primario y secundario, entendiéndose por cada uno de ellos lo siguiente:

3.10.2.1 Primario ⁽¹⁹⁾

A los elementos del sistema contenedor-cierre siempre que estén en contacto directo con el medicamento

3.10.2.2 Secundario ⁽¹⁹⁾ (ver anexo N° 10)

A los elementos que forman parte del empaque en el cual se comercializa el medicamento y que no están en contacto directo con él

3.11 Control de Producto Terminado. ⁽¹⁰⁾

El control de producto terminado también es conocido con el nombre de técnica de análisis del producto terminado. La técnica de análisis es un documento que contiene diversas pruebas por realizarse al producto terminado, con el fin de evaluar la calidad, seguridad y esterilidad del producto. Las pruebas que se realizan son las siguientes: pruebas de identificación, determinación de pH, prueba de esterilidad, prueba de seguridad, prueba de ausencia de pirógenos,

prueba de partículas visibles a simple vista y/o partículas subvisibles, valoración del producto a través del uso de métodos analíticos.

3.11.1 Métodos Analíticos. ⁽¹⁰⁾

Un método analítico se define como la descripción de la secuencia de actividades, recursos, materiales y parámetros que se deben cumplir, para llevar a cabo el análisis de un componente específico de la muestra. Un analito se define como un componente específico en una muestra a medir en un análisis; por lo que un método analítico mide un componente específico (analito) en una muestra y como todo proceso de medición, éste debe ser confiable para ser utilizado con un propósito definido. La validación de métodos analíticos es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada.; es decir cumple con su propósito. Ésta actividad puede ser justificada por los siguientes aspectos:

El profesional farmacéutico es el responsable de los procesos farmacéuticos y por lo tanto de calidad de éstos. Todo producto farmacéutico (materias primas, producto intermedio, producto a granel y producto terminado) debe satisfacer requisitos y para ello se utilizan métodos para medir componentes específicos en el producto; lo cual es llevado a cabo con métodos analíticos.

Aseguramiento de calidad. Los métodos analíticos están definidos como un sistema crítico en el aseguramiento de calidad en una empresa farmacéutica, ya que impactan de manera directa en la calidad del producto.

3.11.2 Estudio de Estabilidad. ⁽¹²⁾

3.11.2.1 Pruebas de Estabilidad Acelerada y a Largo Plazo:

Las pruebas de estabilidad son estudios que se efectúan a un fármaco o a un medicamento por un tiempo determinado, bajo la influencia de temperatura,

humedad o luz en el envase que lo contiene para determinar la capacidad del fármaco o medicamento de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil.

El protocolo de pruebas de estabilidades es un documento que contiene el conjunto de indicaciones relativas al manejo de las muestras, a las pruebas, Métodos analíticos y condiciones del estudio de estabilidad (tiempo, temperaturas, humedad, luz, frecuencia de los análisis). En éste protocolo se deben tomar en cuenta las condiciones de conservación, el lapso del estudio y los tiempos de análisis.

La hoja de aprobaciones del protocolo de pruebas de estabilidad debe contener el nombre y firma del responsable jefe de control de calidad el cual autoriza el documento, también contendrán las firmas del químico analista que realizó las pruebas de estabilidad y el químico responsable del laboratorio.

La hoja de aprobaciones del informe (o reporte) de pruebas de estabilidad se Encuentran en el protocolo de pruebas de estabilidad, la cual contiene las firmas y nombres del responsable sanitario que autoriza el documento, el químico responsable del laboratorio, quienes avalan el procedimiento, los resultados, el análisis de resultados y conclusiones de los estudios de las pruebas de esterilidad.

3.11.3 Pruebas de Eficacia ⁽¹⁹⁾

Se basa la recopilación bibliográfica de documentación con base científica que garantiza los parámetros farmacodinámicos del medicamento veterinario.

3.11.4 Parte Farmacológica:

Es un estudio sistemático científico realizado con un ingrediente farmacéutico activo (IFA) aplicados sobre seres humanos voluntarios, sanos o enfermos, con el fin de descubrir o verificar sus efectos terapéuticos y/o identificar reacciones

adversas y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los IFA con el objeto de establecer su eficacia y seguridad.

3.12 Medicamentos Veterinarios ⁽¹⁹⁾

Los medicamentos veterinarios son todas aquellas preparaciones farmacéuticas o combinación de los mismos que se presenten como poseedoras de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica.

3.12.1 Tipos de medicamentos veterinarios. ⁽¹⁹⁾

- Medicamentos de uso veterinario elaborados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial.
- Los preparados o fórmulas oficinales, que deben ser elaborados en oficinas de farmacia de acuerdo con las indicaciones de un formulario y serán entregados directamente al usuario final.
- Las premezclas medicamentosas para pienso las cuales son medicamentos veterinarios elaborados para ser incorporados a un pienso para formar un pienso medicamentoso.
- Las autovacunas de uso veterinario las cuales sólo tienen el reconocimiento de medicamentos veterinarios cuando su elaboración se realiza previa prescripción veterinaria y sus procesos de fabricación y control se ajustan a las Normas de Correcta Fabricación en particular en lo que se refiere a seguridad sanitaria.

3.12.2 Condiciones previas para la autorización de medicamentos de uso veterinario

Los medicamentos de uso veterinario que deseen ser autorizados deberán: alcanzar los requisitos mínimos de calidad que se establezcan, ser seguros para los animales para los que estén destinados, ser eficaces en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrecen, estar correctamente identificados y suministrar la información que precise la autoridad competente a la hora de realizar la autorización. La calidad se evalúa mediante ensayos analíticos (físicoquímicos, biológicos y microbiológicos) controlando:

- Composición cualitativa y cuantitativa.
- Método de preparación.
- Controles de calidad de las materias primas, productos intermedios y producto final.
- La estabilidad del compuesto.
- Estudios preclínicos
- En estos estudios se busca definir la seguridad y la eficacia del medicamento mediante estudios toxicológicos y farmacológicos (dentro de este farmacocinéticos y farmacodinámicos).
- Establecer la toxicidad del medicamento y posibles efectos secundarios.
- Establecer los efectos farmacológicos y mecanismos de producción de efectos terapéuticos.
- Establecer el tiempo de espera que se define como el tiempo que ha de transcurrir entre la última aplicación del medicamento y el aprovechamiento de los alimentos obtenidos del animal tratado, con objeto de que no existan residuos de dicho medicamento en el alimento o al menos que estén por debajo del límite máximo de residuos permitido.

Estudios complementarios ^(18,19) (ver anexo N° 9)

- Estudios de residuos: en estos estudios se determinan qué residuos y en qué grado quedan en los alimentos, así como los periodos de supresión que

habrán de respetarse para evitar cualquier riesgo para la salud humana. Los residuos se cuantifican y se estudian sus efectos.

- Repercusiones sobre las personas que los manejan.
- Influencia sobre el medio ambiente.
- Repercusiones epizoóticas.

Estudios clínicos (ver anexo N° 9)

- Se realizarán en las especies animales a las que están destinados los medicamentos. Su objetivo es confirmar los efectos farmacodinámicos o farmacocinéticos y/o establecer la eficacia para una indicación terapéutica y/o conocer el perfil de sus reacciones adversas y establecer la seguridad y/o tolerancia en las condiciones normales de uso

CAPITULO IV
DISEÑO METODOLÓGICO

4.0 DISEÑO METODOLOGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO.

- Bibliográfico: Se trató de dar respuesta al problema a través de un enfoque teórico estudiando los principales limitantes y deficiencias durante la conformación de un expediente de registro además se realizó la revisión de información de cada uno de cada uno del expediente autorizados por la entidad regulatoria, lo que permitió efectuar un análisis bibliográfico para poder identificar los fundamentos teóricos.
- Transversal Se recopilaron y analizaron los requisitos de las normativas actuales vigentes durante un tiempo comprendido entre los meses de junio a octubre de 2019.
- Prospectivo: El trabajo, servirá como fuente de información bibliográfica en un futuro por estudiantes y profesionales Químicos Farmacéuticos y aquellos usuarios que requieran realizar trámites regulatorios, como la inscripción de productos veterinarios ante la División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.

4.2 INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA.

Se realizó en las siguientes bibliotecas:

- Dr. Benjamín Orozco, Facultad de Química y Farmacia, Universidad de El Salvador.
- Felix Choussy, Facultad de Ciencias Agronómicas de la Universidad de El Salvador.
- Central de la Universidad de El Salvador.
- Virtual de AUPRIDES, Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM)
- Portal del usuario del Ministerio de Agricultura y Ganadería.
- Internet.

4.3 INVESTIGACIÓN DE CAMPO.

- Instrumento de recolección de datos.

Se realizaron dos visitas de campo a un Laboratorio Farmacéutico local con especialidad en medicamentos veterinarios y al Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG), durante la visita de campo se logró obtener información necesaria que facilitó comprender el proceso de inscripción de expedientes de medicamentos veterinarios, aprovechando la relación entre ambas partes de solicitante y registrador.

Se trabajó en conjunto con el Departamento de Asuntos Regulatorios de un Laboratorio Farmacéutico local, con especialidad en el campo de medicamentos veterinarios, y se llevaron a cabo diferentes actividades las cuales se describen a continuación:

- La primera visita consistió en una entrevista a cinco profesionales encargados en realizar trámites de Asuntos Regulatorios, mediante un formato escrito (Ver Anexo N° 2) que nos permitió tener un primer acercamiento al tema.
- La segunda visita consistió en conocer las instalaciones que conforman el laboratorio y la relación que guardan todos los departamentos para trabajar en conjunto y facilitar la información requerida por el departamento de Asuntos Regulatorios, además en dicho departamento se revisaron documentos legales e información técnica, analítica, bibliográfica que conforman un expediente técnico de un medicamento veterinario
- Se visitó la División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG), como encargados de controlar la

formulación, comercialización e importación de medicamentos para uso veterinario a través del registro y fiscalización de los mismos, fabricados en El Salvador o importados, en donde se realizara una entrevista (Ver Anexo N° 3) a la personas encargadas de revisar los documentos que describen la naturaleza química de los medicamentos uso veterinarios.

4.4 Elaboración de la matriz de desarrollo.

Se elaboró el modelo de matriz de desarrollo que enlista y explica los requisitos vigentes para el registro sanitario de un medicamento veterinario, requisitos exigidos en el formulario A1 del anexo A del Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control”. (Ver Anexo N°1), y consiste en un cuadro descriptivo, en el cual se enlistan y recopilan cada uno de los requisitos vigentes para el registro sanitario de un medicamento veterinario este se divide en 4 columnas en donde:

La columna I, enlista el requisito descrito en el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control” (ver Anexo N° 1). Los requisitos se han enlistado según el orden requerido en la solicitud de registro. (ver anexo cuadro 1).

La columna II, detalla una explicación de lo que trata dicho requisito, para que el lector comprenda puntualmente qué es lo que los reglamentos requieren (ver anexo cuadro 1).

La columna III, se le explica al lector que tipo de documento e información son necesarios colocar en la solicitud de inscripción para cumplir con el requerimiento (ver anexo cuadro 1).

Y finalmente en la columna IV, se coloca otra bibliografía relaciona con otros reglamentos y normativas internacionales para su desarrollo (ver anexo cuadro 1).

Una vez enlistados todos los requisitos del formulario A1 del Anexo A en un formato de matriz se desarrollaron e interpretaron y se presentó como una herramienta pedagógica que facilita identificar la documentación requerida para iniciar el trámite regulatorio

Cuadro N°1: Modelo de matriz de desarrollo para la interpretación de los requisitos de un Registro Sanitario de Medicamentos Veterinarios

 UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA 			
MATRIZ DE DESARROLLO REQUISITOS DESCRITOS EN EL FORMULARIO A1 DEL ANEXO A DEL RTCA 65.05.51:18.			
Columna I	Columna II	Columna III	Columna IV
Requisito según formulario 1 anexo A RTCA 65.05.51:18.	Interpretación del requisito	Documentación a presentar	Bibliografía relacionada

4.5 Elaboración de una propuesta de guía del usuario para trámites en la inscripción de un medicamento de uso veterinario.

Se elaboró un documento que servirá como instrumento para realizar los trámites de inscripción de Registro Sanitario de Medicamentos de uso veterinario ante la

División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG).

La guía está conformada por 9 partes que se detallan a continuación:

- Portada con el título correspondiente.
- Índice.
- Un prefacio, que contiene detalles de los documentos relacionados y la información de cómo navegar por la guía del usuario.
- Introducción que incluye una breve descripción y la finalidad del documento.
- Objetivos que se pretenden alcanzar en el uso del documento.
- Una sección de requisitos previos, costos y descripción del servicio establecidos por El Ministerio de Agricultura y Ganadería.
- Una guía sobre cómo utilizar el portal del usuario en la página web del Ministerio de Agricultura y Ganadería al menos las principales funciones del sistema, es decir, sus funciones básicas.
- Una sección de preguntas frecuentes, donde encontrar más ayuda, y datos de contacto.
- Un Glosario de conceptos relacionados en Asuntos Regulatorios para medicamentos veterinarios.

4.6 Desarrollo del Modelo de Expediente Técnico.

Con ayuda de la guía del usuario para inscripción de medicamentos veterinarios y el formato de matriz de desarrollo se inició la conformación del Expediente Técnico cumpliendo con cada uno de los requisitos descritos en el formulario A1 del anexo A del Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 65.05.51:18 "Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. (Ver Anexo N° 1), El cual consiste en la inscripción de la propuesta de un Expediente Técnico para un medicamento de uso veterinario de manera pedagógica siguiendo los siguientes pasos:

Paso 1

Se evaluó el listado de sustancias descritas en el Acuerdo # 4 (ver anexo N° 4) del Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 65.05.57:18 Listado de Sustancias de Uso Veterinario Prohibidas y Restringidas, evaluado este punto se propone un ejemplo de formulación de un medicamento de uso veterinario, con fines didácticos para iniciar la búsqueda relacionada de características propias de la sustancia activa.

Paso 2

Se clasificó el producto veterinario de acuerdo a su nivel de riesgo en los diferentes grupos descritos en Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 65.05.51:08 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control” (ver anexo N° 1).

Paso 3

Una vez clasificado el producto veterinario según su naturaleza química se considera el tipo de registro al cual está sujeto, siendo estos el registro sanitario común o el registro sanitario simplificado. (Ver anexo N° 6).

Paso 4

Se presenta la documentación exigida y se busca cumplir con los requisitos de la solicitud de registro sanitario que se describen a continuación:

- Certificado de habilitación
- Certificado de análisis del producto original,
- Formula cuali-cuantitativa del producto.
- Metodología de análisis para determinar propiedades del producto.
- Literatura técnica y comercial.
- Informe sobre las diferentes capacidades de envase en que se comercializara y clase de material con que está hecho el envase.

- Proyecto de Etiquetado, inserto y empaque para cada presentación cumpliendo las exigencias descritas en dicho reglamento.
- Estudios científicos que respalden la eficacia, estabilidad, seguridad y calidad, para cada una de las especies solicitadas del producto a registrar. Además, se podrá complementar con referencia bibliográfica existente.

CAPITULO V
RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS

5.0 RESULTADOS Y DISCUSION DE RESULTADOS.

5.1 Recopilación de información técnica, analítica y bibliográfica.

Como primer paso y cumpliendo con el primer objetivo se realizó una visita de campo a un Laboratorio Farmacéutico local con especialidad en productos veterinarios, así como también a la División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG), para tener un primer acercamiento entorno a asuntos regulatorios en nuestro país y obtener la información necesaria que ayude en el proceso de inscripción de productos veterinarios aprovechando la relación entre ambas partes de solicitante y registrador, y permitiendo conocer la documentación exigida por la normativa oficial vigente, para el caso, Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control”. (Ver anexo N° 1).

Debido al carácter de la investigación; se utilizó la entrevista abierta como forma para recolectar datos sobre las carencias o necesidades documentales acerca de la inscripción de productos veterinarios, como principal fuente de datos se tomó a un grupo de personas que cumplían requisitos definidos previamente.

Los requisitos se consideraron para delimitar la población y así centrarnos en las personas de conocimientos según experiencia acerca del tema de tramites regulatorios de registro veterinario.

Los criterios empleados fueron los siguientes:

Cuadro N° 2: Criterios de selección de los participantes en la entrevista abierta

Criterio de selección de los profesionales sometidos a la entrevista	Características de los entrevistados
<ul style="list-style-type: none"> -Personal del departamento de asuntos regulatorios del laboratorio de productos veterinarios -Pertener al área de registro de medicamentos veterinarios y productos afines 	<ul style="list-style-type: none"> - Tener un año de experiencia en el área de registro - Tener conocimiento acerca de normativas relacionadas con el tema. - Ser profesional químico farmacéutico. - Ser técnico de registro de medicamentos veterinarios y productos afines

La entrevista se llevó a cabo en las oficinas del departamento de registro de asuntos regulatorios del laboratorio farmacéutico, realizándose el mismo día tanto para los cuatro auxiliares como a la gerente del área de asuntos regulatorios.

Como participantes de la entrevista se tomó a todos los integrantes del departamento, debido a que todos cumplían con los criterios previamente expuestos; siendo integrado por cuatro auxiliares y el gerente del departamento con un total cinco personas entrevistadas.

Al desarrollar la actividad se trató de conocer la experiencia adquirida en el manejo de la información técnica de cada uno de los responsables al realizar un registro de producto veterinario, así como las dificultades a las que se enfrentan día a día en la conformación de expedientes técnicos de registro, además conocer fuentes bibliográficas oficiales emitidas por la autoridad regulatoria en nuestro país, con el fin de tener un panorama amplio de los puntos de mejora en

la obtención licencia sanitarias para la comercialización de medicamentos veterinarios en nuestro país

El documento contó con nueve preguntas de carácter abierto (ver anexo N° 8). Donde cada individuo compartió su conocimiento en el tema, confirmando información técnica, y las actividades que se realizan en el área de asuntos regulatorios, además de aclarar cuáles son las implicaciones de un registro de producto veterinarios, definiendo los componentes que debe llevar un expediente técnico y las dificultades a las que surgen por la falta de documentos relacionados, cabe mencionar que dos de las preguntas eran de tipo informativas. El tiempo de cada entrevista vario desde los 25 minutos hasta los 40 minutos, esto dependió principalmente de cada entrevistado tomando en cuenta la experiencia.

La entrevista realizada en el Ministerio de Agricultura y Ganadería se llevó a cabo con el personal técnico del área de regulación de medicamentos veterinarios y productos afines; esta contó con seis preguntas las cuales buscaban profundizar en los requisitos que exige un trámite de registro y la documentación anexa que se debe presentar para iniciar la primera etapa de revisión de un expediente de registro.

A continuación, se presentan las interpretaciones y análisis a un total de 9 preguntas que corresponden a la información recolectada en la encuesta de un total de 9 preguntas realizadas en el laboratorio local de productos veterinarios, además se analizaron los resultados para realizar una conclusión más acertada de los mismos.

5.1.1 Fase de entrevista: departamento de asuntos regulatorios (ver anexo N° 8)

Pregunta N° 1

¿Qué es un registro sanitario y cuál es el papel que desarrolla el departamento de asuntos regulatorios en la obtención de los mismos?

Respuesta: es un documento que autoriza la fabricación, distribución y comercialización de un producto, El departamento de asuntos regulatorios se encarga de registrar, renovar y cumplir con los requisitos emitidos por la normativa vigente.

Interpretación:

De las 5 personas entrevistadas en el departamento de asuntos regulatorios el 100% expreso un concepto similar con sus propias palabras.

Análisis:

Todos los integrantes del departamento manejan el conocimiento y conceptos apegados en cuanto a asuntos regulatorios, demostrando así su experiencia en el tema.

Pregunta N° 2

¿Cuál es la institución a nivel nacional que se encarga de aprobar el registro medicamentos de veterinarios?

Respuesta: El Ministerio de Agricultura y Ganadería, emitiendo un certificado de registro que autorizar la producción, venta y distribución del producto registrado el consto del Certificado de libre venta (luego de la aprobación del producto) es de \$141.25

Interpretación:

Las 5 personas expresaron saber a qué institución se acude para realizar los trámites de registro

Análisis:

Con esta pregunta se aclara la interrogante de la institución encargada de los trámites de inscripción y renovación de productos veterinarios o afines, ya que a pesar de ser medicamentos no están regidos por otras entidades como la DNM.

El costo para iniciar el proceso es de: \$79.10(pago de análisis de la primera muestra de producto) y se asume un tipo de registro común previamente verificado el listado de sustancias prohibidas y restringidas para el registro (ver anexo 11) y Certificado de libre venta (luego de la aprobación del producto) con valor de \$141.25

Pregunta N° 3

¿Cuál es la normativa oficial bajo la cual se rige la regulación de medicamentos veterinarios en el salvador? ¿Existe otro material anexo que facilite la interpretación de esta normativa?

Respuesta:

RTCA 65.05.51:18, no se cuenta con ningún otro documento que sea una herramienta para la interpretación de la normativa solo se cuenta con la experiencia adquirida con el tiempo y con las exigencias de los anexos de RTCA.

Interpretación:

Todos los integrantes del departamento de asuntos regulatorios expresaban la falta de directrices o herramienta que faciliten el proceso de registros, solo cuentan con el Anexo A de RTCA donde se encuentra el requerimiento puntual y la experiencia de los que tienen más tiempo en el área.

Análisis:

Claramente la falta de un manual o guía dificulta el proceso de inscripción de registros veterinarios, también se puede ver que todos los entrevistados hacen referencia que el único material de apoyo con el que cuentan es el RTCA más específicamente el anexo A que contempla los requisitos que debe cumplir un expediente técnico y no se conoce el mínimo detalle que disminuiría las observaciones al documento por parte del Ministerio de Agricultura y Ganadería.

Pregunta N° 4

¿Aparte de la normativa oficial emitida por la entidad regulatoria en El Salvador existen herramientas que ayuden a interpretar dicha normativa?

No.

Interpretación:

Los 5 integrantes del departamento de asuntos regulatorios desconocen que el Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG) tenga otra herramienta, guía o lineamientos detallados que faciliten el proceso de registro.

Análisis:

Con la investigación que se llevó a cabo se corrobora que el Ministerio de Agricultura y Ganadería no cuenta con ningún documento extra además del RTCA para proporcionar información.

Pregunta N° 5

¿Cuáles son las alternativas que presenta la autoridad regulatoria en El Salvador para facilitar la interpretación de la normativa oficial?

¿Qué sugerencia presentaría?

Respuesta: no tenemos conocimiento de que exista alguna propuesta por parte de la autoridad para facilitar el proceso de interpretación, sugeriríamos más

herramienta que permitan al Profesional de registro no estancarse en el proceso de registro, así como también ayudaría a las personas que incursionan en esta área, podría ser una especie de manual o guía donde se detallen los pasos a seguir

Interpretación:

El personal del departamento de asuntos regulatorios expresa que si existiera una manual o guía ayudaría mucho y agilizaría el proceso de recolección e interpretación de información, lo que a su vez permitiría desarrollar más rápido un registro.

Análisis:

Es claro que la formulación de una guía facilitaría el proceso de recolección de información permitiendo a las personas que se dedican a esta área maximizar los tiempos y ser más eficientes.

Pregunta N° 6

¿Qué documentación se requiere para realizar el registro local?

Respuesta:

Desde la información técnica del producto, Proceso de fabricación, formulas Quali-cuantitativas, dosificaciones, límites de residuos, estabilidades, metodología analítica, estudios de tiempo de retiro, certificados de análisis entre otros más.

Interpretación:

Dada la experiencia que tiene el personal del departamento enlistaron un numero de documentos importantes que debe llevar un expediente técnico claro que por la complejidad y la cantidad de documentación que llevan mencionaron algunos de los más importantes.

Análisis:

En esta pregunta se puso a prueba la capacidad de cada uno de los integrantes del departamento de asuntos regulatorios en cuanto a conocimiento técnico, demostrando todos tener un buen manejo en esta área mencionando cada uno de los documentos importantes para llevar a cabo un expediente técnico.

Pregunta N° 7

¿Cuáles son los requisitos que debe cumplir una empresa para optar al trámite de inscripción de medicamentos veterinarios?

Respuesta: Inscripción del establecimiento ante la entidad correspondiente, Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (Vigente).

Interpretación:

Es claro que el departamento de asuntos regulatorios esta consiente de los requisitos indispensables para llevar a cabo el registro de un producto, los 5 integrantes del departamento mencionaron que si el establecimiento no cuenta con estas certificaciones el proceso de registro se ve detenido hasta obtener dicho certificado.

Análisis:

Podemos observar la importancia de la certificación del establecimiento y el nivel de conciencia que presentan los integrantes del departamento al saber que es uno de los requisitos más importantes a cumplir.

Pregunta N° 8

¿Cuáles son los retos que afronta la empresa al realizar un registro?

Respuesta: la calidad del producto, la capacitación al personal, la falta de experiencia y cumplir con las exigencias que impone la autoridad reguladora.

Interpretación:

En total la mayoría de los entrevistados expresaron que una de las mayores dificultades es la inexperiencia en el área documental de registros esto se debe a que la mayoría de profesionales no reciben una formación adecuada y aprenden sobre la marcha experimentando muchas dificultades al momento de realizar un expediente esto afecta directamente a la empresa porque genera atrasos lo que implica un gasto.

Análisis:

Debido a la falta de experiencia las empresas se ven forzadas a invertir más tiempo en capacitación del personal lo que implica asesoría por parte de los que tienen más experiencia estas dificultades se podrían ver minimizadas con la ayuda de una guía que explicara de forma más detallada el proceso.

Pregunta N° 9

¿Cuáles son los principales retos para el profesional químico farmacéutico que se dedice a esta área de la profesión?

Respuesta:

La falta de experiencia.

Interpretación:

Claramente el factor más predominante es la falta de experiencia los entrevistados expresaban que la falta de preparación sumado a la poca información bibliográfica que se cuenta para este tema es la dificultad más grande a la que se enfrentan.

Análisis:

La mayoría de las personas se ven afectadas por la falta de conocimiento en las áreas documentales menospreciando la importancia de ellas y al ser áreas donde se debe empezar desde cero muchas veces el profesional las descarta como una opción de trabajo sin mencionar que las empresas buscan gente capacitada y es difícil encontrarlas.

5.1.2 Fase de entrevista: Ministerio de Agricultura y Ganadería. (ver anexo N° 9)

La entrevista realizada a la División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario del Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG), se desarrolló en 30 min, en la cual el técnico bajo su punto de vista profesional, explica los errores comunes cometidos y que son sujetos a observación por parte de la entidad regulatoria, cabe mencionar que implica un retraso para el laboratorio registrante, como órgano de estado y se busca facilitar la emisión del registro sanitario, pero la falta de herramientas que ayuden a interpretar la normativa son un punto de inflexión para la institución pues actualmente los lineamientos están descritos de forma generalizada en el RTCA 65.05.51:18

Pregunta N° 1

¿Cuál es el papel que desempeña el departamento de asuntos regulatorios del área de registro de medicamentos veterinarios y productos afines del Ministerio de Agricultura y Ganadería?

Respuesta:

Está enfocada al registro de los establecimientos que se dedican a la formulación, Maquila, distribución, y comercialización de productos veterinarios. Se enfoca en el registro de medicamentos veterinarios y productos afines, además fiscaliza y verifica los productos registrados y su distribución.

Interpretación:

Se definió cual es la función de la institución como tal ante los establecimientos que se encargan de la fabricación de productos veterinarios.

Análisis:

Esta pregunta logra esclarecer cuales son las funciones que desempeña el departamento de asuntos regulatorios del área de registro del Ministerio de Agricultura y Ganadería. Demostrando así que el proceso de registro es más complejo de lo que se suponía.

Pregunta N° 2

¿Cómo institución que se encarga de los registros de productos veterinarios cuentan con otros documentos aparte del RTCA y sus anexos que faciliten al usuario la comprensión y recolección de información?

Respuesta:

Solo se cuenta con el RTCA 65.05.51:18 y se busca desarrollar otra herramienta.

Interpretación:

La institución esta consiente que cuenta con poca documentación para poder guiar en el proceso de inscripción de productos veterinarios limitándose a los anexos del RTCA y a la experiencia que obtienen las personas con el tiempo al registrar los productos veterinarios.

Análisis:

Se reitera que la falta de documentación acerca del proceso de inscripción es uno de los factores más relevantes que impide que el proceso sea ágil, así como también es uno de los factores que genera más atraso según nos comentaban los encargados del área de registro del Ministerio de Agricultura y Ganadería que se encargan de recibir la documentación, muchas veces la inexperiencia y la falta

de guías genera que el proceso sea demasiado tedioso y complicado para las personas que inician en estas actividades

Pregunta N° 3

¿Qué criterios se piden para que las personas puedan realizar un registro?

Respuesta:

Poco a poco se ha ido planteando que el responsable de efectuar los registros tenga las bases para llevar a cabo esta labor, se pide que sean Químicos farmacéuticos o Veterinarios ya que manejan mejor la información.

Se ha logrado que las empresas tomen en cuenta estos aspectos, logrando algunas tener su propio departamento de registro.

Interpretación:

Se dedujo que unos de los requisitos más importantes para el departamento de asuntos regulatorios del Ministerio de Agricultura y Ganadería es que las personas que se encargan de realizar los registros tengan el conocimiento y manejen los términos del proceso de registro, esto permite que la persona encargada no tenga dificultad al momento de interpretar y plasmar la información que se solicita.

Análisis:

Según se expresó en la entrevista lo más recomendable es que el encargado de los registros sea un farmacéutico, esto se debe que mucha de la terminología que se emplea en el registro es de conocimiento para los ellos, además esto facilita mucha más el proceso de registro evitando así los atrasos y la excesiva consulta de dichos requisitos.

Pregunta N° 4

¿Desde el punto de vista como entidad reguladora, cuáles cree que son las mayores dificultades a las que se enfrentan las personas que realizan el registro de un producto veterinario?

Respuesta:

Uno de los principales problemas es que no son profesionales de Química y Farmacia o Veterinarios los cuales no tienen conocimiento en el área de registro. La falta de conocimiento en el área de registro, y la falta de documentación que respalde o ayude a comprender lo que se solicita para dicho proceso

Interpretación:

Una de las menciones más recurrentes es que muchos de las personas que realizan dichos registros no son profesionales Químicos Farmacéuticos, por lo que no tienen mucho conocimiento acerca de los términos y procesos para llevar a cabo el registro de productos veterinarios, además de la falta de documentación que explique de forma detallada todo lo que se solicita para poder realizar dichos procesos de registro.

Análisis:

Una de las principales dificultades a la que se enfrentan al momento de realizar los registros de productos veterinarios es la falta de información que se encuentra para comprender a detalle la documentación solicitada agregando a esto quienes se encargan de realizar dichos registros no tiene el conocimiento básico que puede tener un profesional Químico Farmacéutico.

Pregunta N° 5 (ver anexo N° 9)

si se desarrollara una Guía de usuario para los tramites de registro ¿Cuál sería el impacto que esto tendría en la institución y el usuario?

Respuesta:

Esto generaría un impacto Positivos en ambas partes ya que explicaría con mayor detalle los puntos que trata la guía y permitiría a la institución procesar los tramites con mayor agilidad.

Interpretación:

La generación de una guía facilitaría tanto a registrante como registrador permitiendo así una mejor comunicación entre ambas partes, evitando las preguntas excesivas y enfocándose en los puntos más importantes reduciendo las dudas a las más concretas

Análisis:

La guía facilitaría el proceso en gran medida permitiendo que este sea más fluido evitando la pérdida de tiempo

Desarrollar esta actividad resulta enriquecedora para la investigación, debido que al conversar con el personal especializado en el campo de asuntos registros se amplió la información y expuso en forma más concreta los conceptos, experiencia, bibliografías relacionadas y deficiencias del proceso.

Paso a seguir para el Ingreso a la página web del ministerio de Agricultura y Ganadería.

Acceder a través del Link: <http://www.mag.gob.sv/>

Es de importancia que el usuario que realiza el registro del medicamento veterinario conozca el sitio web oficial de la autoridad reguladora y los links donde se pueden descargar aquellos materiales de consulta y el formato de la solicitud de inscripción (ver anexo N° 13).

Acceso a internet para consultar y descargar los archivos electrónicos de los reglamentos técnicos y normativas vigentes.

Dentro de la página principal del MAG la ruta de acceso dentro de la opción de Servicios de la página principal del MAG se describe a continuación:

Ministerio de Agricultura y Ganadería > Dirección General de Ganadería > Cuarentena Animal y Registro Veterinario > Registro y renovación de medicamentos veterinarios y productos afines.


Una vez se haya ingresado la página de consulta, registro y renovación de medicamentos veterinarios y productos afines, se encuentran a disposición de los usuarios, información descrita que condiciona los requisitos que un usuario debe cumplir para presentar los diferentes trámites ante autoridades reguladora.

5.2 Modelo de matriz de desarrollo.

En el formato de matriz se enlistó uno a uno los requisitos de la normativa vigente y se detalló una breve explicación del significado de cada requisito y una descripción del tipo de la documentación técnica que se debe presentar para completar el expediente que será presentado ante la autoridad regulatoria (Ver cuadro N°3).

Para el desarrollo del segundo objetivo a continuación se desarrolla:

Cuadro N° 3. Matriz de Desarrollo

 <p style="text-align: center;">UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA</p> 				
MATRIZ DE DESARROLLO				
REQUERIMIENTOS DESCRITOS EN EL FORMULARIO 1 ANEXO A DEL RTCA 65.05.51:18.				
N°	Columna I	Columna II	Columna III	Columna IV
	Requisito según Formulario 1 Anexo A RTCA 65.05.51:18.	Interpretación del Requisito	Documentación a presentar	Bibliografía relacionada
1	NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO	En él se detallará completamente el nombre comercial del producto que se desea inscribir ante la autoridad regulatoria.	El nombre comercial del producto debe estar descrito en el formulario de inscripción y este no debe modificarse una vez a iniciado el proceso	N/A
2	CLASIFICACIÓN	Es importante mencionar que se debe clasificarse al principio activo según a la familia farmacológica que pertenece y además en la Subclase a la cual está clasificado.	Debe estar descrito en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario conforme a la especificación descrita en RTCA 65.05.51:18.	-Guía del usuario para la inscripción de medicamentos veterinarios en la sección de tipos de registro. -RTCA 65.05.51:18.
3	Establecimiento solicitante	En él se detalla la información general del laboratorio o empresa registrante.	N/A	N/A
4	Establecimiento elaborador			
5	Establecimiento fraccionador			
6	FORMA FARMACÉUTICA			

Cuadro N° 3. “Continuación”

6.1	FORMA FARMACÉUTICA	Se colocará en escrito, la disposición final en la que se encuentra adaptado el principio(s) activo(s) y excipientes.	Se detallará en el formulario de inscripción la forma farmacéutica que se requiere inscribir ante la autoridad regulatoria, teniendo en cuenta que esta puede ser sólido, semisólido, líquido e inyectable.	RTCA 11.03.47:07
7 ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE CONTROL DE LOS COMPONENTES DE LA FÓRMULA.				
7.1	ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE CONTROL DE LOS COMPONENTES DE LA FÓRMULA	En él se detallan las especificaciones que deben cumplir las materias primas tanto principio activo como excipientes en envasado y almacenamiento, peso específico, índice de refracción, pH, Humedad, Residuo de incineración, Selenio, Metales Pesados, Impurezas Orgánicas volátiles, Valoración, entre otras pruebas	Se detallará en el formulario de inscripción las especificaciones de cada uno de los componentes en fórmula, además se pueden colocar las especificaciones de aceptación descritas en la farmacopea vigente para principios activos; y para excipientes las especificaciones descritas en el Handbook de Excipientes o en el mayor de los casos se aceptan las especificaciones del fabricante si no se encontrase mayor información descrita	-Farmacopea Edición Vigente (revisando el apartado que se adecue a la especificación del activo y excipiente) -Handbook de Excipientes
8 METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DEL PRODUCTO.				
8.1	METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DEL PRODUCTO	Se refiere a la descripción detallada de la metodología de elaboración del producto farmacéutico de acuerdo con las Buenas Prácticas de Fabricación (GMP), con la finalidad de evitar cualquier error en el procedimiento de manufactura.	Se detallará en el formulario de inscripción lo siguiente: - El proceso de fabricación propiamente dicho, que incluirá los componentes de la hoja de producción (protocolo) y se enlistar todo el paso de fabricación incluyendo los puntos críticos de control.	-Sistema Internacional de Medidas de volumen y pesos. -Farmacopea de los Estados Unidos

Cuadro N° 3. “Continuación”

			<p>-La forma correcta y de manera resumida de la realización de las pesadas de los componentes de la fórmula.</p> <p>-Por último y muy importante resumir todos estos pasos en un flujograma de elaboración siguiendo la secuencia de operaciones en controles de proceso (ver anexo N° 12)</p>	
9	ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO			
9.1.	MÉTODOS BIOLÓGICOS	Corresponde a las especificaciones del producto terminado, que indican los límites aceptables en los resultados del análisis Biológicos realizados por el laboratorio fabricante.	Se detallará en el formulario de inscripción el formato propio del laboratorio fabricante del área de Control de Calidad, debidamente verificado, aprobado y que detalle el cumplimiento de todas las especificaciones del producto terminado, una prueba que cumple con esta metodología corresponde al Test de Pirógenos	RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la Calidad
9.2.	MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS	Corresponde a las especificaciones del producto terminado, que indican los límites aceptables en los resultados del análisis Microbiológico realizados por el laboratorio fabricante.	Se detallará en el formulario de inscripción el formato propio del laboratorio fabricante del área de Control de Calidad, debidamente verificado, aprobado y que detalle el cumplimiento de todas las especificaciones del producto terminado, una prueba que cumple con esta metodología corresponde a la Filtración por Membrana.	RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la Calidad.

Cuadro N° 3. “Continuación”

9.3	MÉTODOS QUÍMICOS	Corresponde a las especificaciones del producto terminado, que indican los límites aceptables en los resultados del análisis Químicos realizados por el laboratorio fabricante.	Se detallará en el formulario de inscripción el formato propio del laboratorio fabricante del área de Control de Calidad, debidamente verificado, aprobado y que detalle el cumplimiento de todas las especificaciones de análisis químico realizado al producto termina	RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la Calidad.
9.4	MÉTODOS FÍSICOS	Son las especificaciones del producto terminado, que indican los límites aceptables en los resultados del análisis físico realizado por el laboratorio fabricante.	Se detallará en el formulario de inscripción el formato propio del laboratorio fabricante del área de Control de Calidad, debidamente verificado y aprobado y que detalle el cumplimiento de todas las especificaciones del producto terminado, una prueba que cumplen con esta metodología corresponde a carácter organoléptico en la descripción (forma y color) del producto.	RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la Calidad.
9.5.	MÉTODOS FÍSICO-QUÍMICOS	Son las especificaciones del producto terminado, que indican los límites aceptables en los resultados del análisis Físico-químicos realizados por el laboratorio fabricante.	Se detallará en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario el formato propio del laboratorio fabricante del área de Control de Calidad, debidamente verificado y aprobado y que detalle el cumplimiento de todas las especificaciones del producto terminado, una de la prueba que cumplen con esta metodología corresponde a la identificación y cuantificación de el o los	RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la Calidad.

Cuadro N° 3. “Continuación”

			principios activos por cromatografía, espectrofotometría infrarroja, ultravioleta, etc.	
10	FORMA DE PRESENTACIÓN Y CANTIDAD DE PRODUCTO.			
10.1	FORMA DE PRESENTACIÓN Y CANTIDAD DE PRODUCTO.	Corresponde a la forma de presentación del producto y denota la unidad de medida que este representa.	Se detallará en el formulario de inscripción la forma de presentación del producto en unidad de medida en la cuales se pueden tener capacidades de 10 mL, 20 mL, 50 mL, 100 mL, 250 mL.	Sistema Internacional de Medidas, Farmacopea de los Estados Unidos
11	ESPECIFICACIÓN Y CONTROL DE ENVASES			
11.1	CARACTERÍSTICAS DEL ENVASE	Corresponde a las especificaciones del material de empaque primario, propio del laboratorio fabricante y emitidas por el Departamento de Control de Calidad.	Se detallará en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario los parámetros de aceptación internos emitidos por el Departamento de Control de Calidad del Laboratorio fabricante.	N/A
11.2.	SISTEMA DE INVOLABILIDAD	Corresponde al sistema de cierre del producto terminado y constituyen uno de los elementos clave para lograr que un producto llegue al consumidor final conservando intactas sus condiciones de calidad.	Se detallará en el formulario de inscripción el tipo de tapón con el cual se cierre el material de empaque primario y si este llevase otro elemento de seguridad como por ejemplo capsulas de aluminio para viales en inyectables, entre otros.	N/A
11.3.	CONTROL DE CALIDAD DE ENVASES	Corresponde a la verificación y probabilidad que el envase cumpla con la calidad para cada uno.	Se detallará en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario la aceptación por el Departamento Control de Calidad utilizando la norma	Norma de aceptación MILITAR ESTANDAR

Cuadro N° 3. “Continuación”

			MILITAR ESTANDAR en consideración a las especificaciones de grosor, volumen, etc. específicas de los mismos.	
12	PERIODO DE VALIDEZ			
12.1	PERIODO DE VALIDEZ (VENCIMIENTO DEL LOTE)	Es el tiempo de validez del medicamento veterinario a partir de la fecha de fabricación.	Se debe detallar en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario la siguiente leyenda: El periodo de validez del medicamento veterinario es de cantidad en número de años a partir de la fecha de fabricación en concordancia con el estudio de estabilidad presentado por el Departamento de Control de Calidad	N/A
13	PRUEBAS DE EFICACIA			
13.1	PRUEBAS DE EFICACIA.	Es la evidencia bibliográfica de los estudios realizados por diferentes investigadores, que confirman la eficacia del medicamento de uso veterinario, en El Salvador, no es requisito presentar ante la Autoridad Reguladora estudios clínicos realizados en el país ya que todos los productos son genéricos, es aceptable presentar estudios descritos por organismos internacionales.	Se debe presentar como anexo de respaldo en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario estudios clínicos publicados sobre los medicamentos innovadores, que respalden la seguridad y eficacia del principio activo, es importante incluir bibliografía oficial y estudios clínicos de laboratorios farmacéuticos de referencia para sustentar el uso del medicamento a nivel internacional.	N/A
14	INDICACIONES DE USO Y CATEGORIA DE COMERCIALIZACIÓN			

Cuadro N° 3. “Continuación”

14.1	PRINCIPALES O COMPLEMENTARIAS	Corresponde a la indicación general para la cual se prescribe el medicamento de uso veterinario	Se debe detallar en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario la indicación terapéutica para cada especie animal en el que es efectivo el medicamento de uso veterinario	N/A
14.2	PARA PRODUCTOS ANTIMICROBIANOS Y ANTIPARASITARIOS, ESPECIFICAR LOS AGENTES ETIOLÓGICOS SUSCEPTIBLES.	Se refiere a todos los agentes etiológicos susceptibles al espectro de antimicrobiano del medicamento de uso veterinario.	Se debe detallar en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario enlistando todos los agentes etiológicos susceptibles al espectro de antimicrobiano del medicamento de uso veterinario.	N/A
14.3.	ESPECIES ANIMALES Y CATEGORÍAS A LAS QUE SE DESTINA, USO ESPECÍFICO EN INSTALACIONES, EQUIPOS, U OTROS.	Se refiere a la descripción de todas las especies animales a las que se destina el medicamento de uso veterinario	Se debe detallar en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario enlistando todos los agentes etiológicos susceptibles al espectro de antimicrobiano del medicamento de uso veterinario.	N/A
14.4	CATEGORIZACIÓN OFICIAL: (LIBRE VENTA, VENTA BAJO RECETA MÉDICA, CONTROLADA Y RESTRINGIDA U OTROS TIPOS DE VENTA).	Corresponde categorización oficial si es de libre venta, venta bajo receta médica, controlada o restringida	Se debe detallar en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario la categorización oficial si es de libre venta, venta bajo receta médica, controlada o restringida	N/A
15	VÍA DE APLICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACION O UTILIZACIÓN DEL PRODUCTO			
15.1	VÍA DE APLICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN O UTILIZACIÓN DEL PRODUCTO.	Se refiere a la descripción de la vía de administración y la especie animal de destino a la cual se le aplicara el	Se debe detallar en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario la vía de administración y la especie	N/A

Cuadro N° 3. "Continuación"

		medicamento de uso veterinario.	animal de destino a la cual se le aplicara el medicamento de uso veterinario	
16	PRODUCTOS DE PREPARACION EXTEMPORANEA			
16.1	PREPARACIÓN DEL PRODUCTO PARA SU CORRECTO USO	Corresponde a los pasos a seguir cuando el medicamento de uso veterinario no es listo a usar ya que en la administración del mismo es necesario cumplir con otro paso como una pre-mezcla antes de la administración, una disolución, una pre-emulsiones u otras según corresponda	Se debe detallar en el formulario de inscripción cuando aplique los pasos a seguir en la reconstitución del medicamento de uso veterinario	N/A
16.2	PERÍODO DE VALIDEZ DESPUÉS DE SU RECONSTITUCIÓN, AVALADA POR ESTUDIOS DE ESTABILIDAD.	Corresponde al tiempo transcurrido una vez el envase está abierto indicando así el periodo de validez en número de días.	Se debe detallar en el formulario de inscripción el tiempo transcurrido una vez el envase abierto indicando el periodo de validez en número de días.	N/A
16.3	CUANDO EL PRODUCTO SEA PARA ADMINISTRARSE EN RACIONES O EN EL AGUA DE BEBIDA DEBE INDICARSE SU ESTABILIDAD, COMPATIBILIDAD Y/O TIEMPO DE PERMANENCIA EFICAZ EN LA MEZCLA O EN LA SOLUCIÓN.	Corresponde al medicamento de uso veterinario que no es listo a usar y debe reconstituirse en un medio adecuado para su administración, se debe presentar un nuevo Informe del Estudio de Estabilidad conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Estudios de Estabilidad de Medicamentos vigente.	Se debe presentar en anexo el estudio de estabilidad si el producto es para administrarse en raciones o en el agua de bebida y deberá incluir los protocolos o tablas con los resultados de los análisis posterior a someter el producto a condiciones ambientales controladas según corresponda	N/A
17	DOSIFICACIÓN			
17.1	DOSIS DEL PRODUCTO DE ACUERDO CON SU INDICACIÓN	Para la correcta aplicación del medicamento tiene que calcularse el peso corporal de	Se debe detallar en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso	N/A

Cuadro N° 3. “Continuación”

	DE USO POR PESO VIVO SEGÚN ESPECIES Y EDAD.	la especie a medicar, lo más exacto posible para garantizar una correcta dosificación y no correr el riesgo de tener una dosificación menor o mayor a la requerida por el animal.	veterinario la especie animal a la que está dirigido el medicamento, también es importante detallar la vía de administración y para la correcta aplicación del medicamento tiene que calcularse el peso corporal de la especie a medicar, lo más exacto posible para garantizar una correcta dosificación.	
17.2	DURACIÓN DEL TRATAMIENTO.	Estará indicado según la enfermedad que padece el animal según la farmacología veterinaria	Se debe detallar en el formulario de inscripción la enfermedad, la fase de evaluación durante las primeras horas del padecimiento.	N/A
18	ESTUDIOS DE SEGURIDAD			
18.1	ESTUDIOS DE SEGURIDAD	Corresponde al Informe del Estudio de Estabilidad conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Estudios de Estabilidad o la guía para la elaboración de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos veterinarios del CAMEVET 2012, y corresponde a los protocolos o tablas con los resultados de los análisis posterior a someter el producto a condiciones ambientales controladas, generalmente se presentan estudios de estabilidad acelerada para brindar al producto 2 años de vida útil.	Se debe presentar anexo en el formulario de inscripción el estudio de estabilidad de tres diferentes lotes sometidos a condiciones ambientales controladas. En todo el período de tiempo en que se llevan a cabo los estudios, el producto debe cumplir con las especificaciones ya establecidas para Zona Climática IV.	RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudio de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano Guía para la Elaboración de Estudios de Estabilidad de Productos Farmacéuticos Veterinarios del CAMEVET 2012

Cuadro N° 3. “Continuación”

19	FARMACOCINÉTICA DEL PRODUCTO - BIODISPONIBILIDAD			
19.1	FARMACOCINÉTICA DEL PRODUCTO – BIODISPONIBILIDAD	Corresponde a la cantidad de fármaco que ingresa a la circulación sistémica y la velocidad a la cual este ingreso se reduce.	Se debe detallar en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario la absorción, vía de administración del medicamento, distribución en el plasma y la eliminación del medicamento basado en la farmacología veterinaria.	N/A
20	FARMACODINAMIA DEL PRODUCTO			
20.1	FARMACODINAMIA DEL PRODUCTO	Corresponde al mecanismo de acción del medicamento	Se debe detallar en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario el mecanismo de acción del medicamento.	N/A
21	EFFECTOS COLATERALES POSIBLES (Locales o generales), INCOMPATIBILIDADES Y ANTAGONISMOS FARMACOLÓGICOS			
21.1	CONTRAINDICACIONES Y LIMITACIONES DE USO.	Corresponde a casos en que su administración puede dar lugar a efectos nocivos.	Se debe detallar en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso veterinario la contraindicado en animales con conocida hipersensibilidad a los componentes de la formula además de enlistar los posibles efectos adverso.	N/A
21.2	PRECAUCIONES QUE DEBEN ADOPTARSE ANTES, DURANTE O DESPUÉS DE SU ADMINISTRACIÓN	Corresponde a la indicación especial que acompaña a dosis farmacéutica para cada especie animal	Se debe detallar la indicación especial que acompaña a dosis farmacéutica para cada especie animal	N/A
22	INTOXICACIÓN Y SOBREDOSIS EN LOS ANIMALES			
22.1	MARGEN DE SEGURIDAD E INOCUIDAD EN LA ESPECIE DIANA O DESTINO.	Corresponde al estudio bibliográfico de fuentes oficiales que denoto el margen	Se debe detallar en el formulario de inscripción para productos farmacológicos de uso	N/A

Cuadro N° 3. “Continuación”

		de seguridad e inocuidad del medicamento veterinario en la especie diana o destino	veterinario el margen de seguridad e inocuidad del medicamento veterinario en la especie diana o destino	
22.2	SÍNTOMAS, CONDUCTA DE EMERGENCIA Y ANTÍDOTOS.	Corresponde al estudio bibliográfico de los posibles síntomas, conducta de emergencia y antagonistas (antídotos) en caso de una intoxicación por sobredosis.	Se debe detallar en el formulario de inscripción el estudio bibliográfico de los posibles síntomas, conducta de emergencia y antagonistas (antídotos) en caso de una intoxicación por sobredosis del medicamento en uso.	N/A
23	INTOXICACION EN EL HOMBRE			
23.1	CATEGORÍA TOXICOLÓGICA	Corresponde al estudio bibliográfico de la naturaleza química del principio activo, evaluando las características y clasificándola por el nivel de riesgo.	Para la clasificación de los medicamentos de uso veterinario se debe tener en cuenta los siguientes criterios como los estudios de toxicidad crónica, efectos potenciales cancerígenos, mutagénicos y teratógenos que afectan al personal encargado de la dosificación del medicamento veterinario.	N/A
24	EFFECTOS BIOLÓGICOS NO DESEADO			
24.1	CARCINOGENESIS	Corresponde al estudio bibliográfico del Conjunto de fenómenos que determina la aparición y desarrollo de un cáncer.	Se debe detallar en el formulario de inscripción, el estudio bibliográfico de los posibles efectos carcinogénicos, como consecuencia de la administración del medicamento.	N/A
24.2	TERATOGENESIS	Corresponde al conjunto de sustancia, agente físico u organismo capaz de provocar	Se debe detallar en el formulario de inscripción, el estudio bibliográfico de sustancia, agente físico u organismo capaz	N/A

Cuadro N° 3. “Continuación”

		un defecto congénito durante la gestación del feto.	de provocar un defecto congénito durante la gestación del feto como consecuencia de la administración del medicamento.	
25	CONTROLES SOBRE RESIDUOS MEDICAMENTOSOS			
25.1	DATOS SOBRE INGESTA DIARIA ADMISIBLE (IDA)	La IDA corresponde a la cantidad que se puede ingerir cada día de una sustancia específica en alimentos o en el agua de consumo (como un aditivo alimentario o un residuo químico) sin riesgo para la salud. Es un parámetro que se expresa en miligramos por cada kilo de peso corporal y por día.	Se debe detallar en el formulario de inscripción, el estudio bibliográfico los valores de IDA sobre los que se basará la legislación para elaborar alimentos y piensos para cada especie química que es detectada en alimentos de origen animal.	N/A
25.2	LÍMITE MÁXIMO DE RESIDUOS (LMR) EN TEJIDOS (MÚSCULO, HÍGADO, RIÑÓN, GRASA), LECHE, HUEVOS Y MIEL.	El Límite Máximo de Residuo corresponde a los niveles más altos de residuos de sustancias químicas que están legalmente toleradas en alimentos y piensos.	Se debe detallar en el formulario de inscripción, el estudio bibliográfico de los valores del El Límite Máximo de Residuos que corresponde a la concentración máxima de residuos legalmente permitida en un producto alimenticio obtenido de un animal al que se le ha administrado un medicamento veterinario y se expresa para cada sustancia química la concentración en μ /Kg de peso para la especie de destino.	N/A
25.3	TIEMPO QUE DEBE TRANSCURRIR ENTRE EL ÚLTIMO TRATAMIENTO Y EL SACRIFICIO DEL ANIMAL PARA CONSUMO HUMANO.	Corresponde al periodo tiempo que tarda el medicamento veterinario en eliminarse de la concentración plasmática alcanzada por una dosis del	Se debe detallar en el formulario de inscripción en número de días que sugieren los organismos internacionales mediante estudios clínicos la	N/A

Cuadro N° 3. “Continuación”

		mismo, es decir, el lapso necesario para que la cantidad de agente presente en el cuerpo animal (o en el plasma sanguíneo) se reduzca, mediante diversos procesos de eliminación y el animal esté listo para sacrificarse.	eliminación completa del metabolito presente en el cuerpo del animal.	
25.4	TIEMPO QUE DEBE TRANSCURRIR ENTRE EL ÚLTIMO TRATAMIENTO Y EL DESTINO DE LA LECHE, HUEVOS O MIEL PARA CONSUMO HUMANO.	Corresponde al periodo tiempo que tarda el medicamento veterinario en eliminarse de la concentración plasmática alcanzada por una dosis del mismo, mediante diversos procesos de eliminación ya no se encuentre concentraciones cuantificables en los sub productos que se aprovechan del animal a sacrificar	De deba denotar en el formulario de inscripción la leyenda No consumir la leche, huevos o miel de los animales tratados hasta que no haya transcurrido un período de días desde la última administración.	N/A
26	PRECAUCIONES GENERALES			
26.1	LÍMITE MÁXIMO Y MÍNIMO DE TEMPERATURA PARA SU CORRECTA CONSERVACIÓN.	Corresponde a las condiciones ambientales de almacenamiento para los medicamentos de uso veterinario.	Se debe detallar en el formulario de inscripción las condiciones ambientales requeridas para el almacenamiento de los medicamentos de uso veterinario.	N/A
27	CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO.			
27.1	CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO	Corresponde a las condiciones de conservación extremas de temperatura u otros factores que pueden hacer variar la calidad del producto.	Se debe detallar en el formulario de inscripción las condiciones de conservación del producto de acuerdo a las condiciones descritas en la información Técnica del producto. Cabe mencionar que las Condiciones extremas de temperatura	N/A

Cuadro N° 3. "Continuación"

			pueden hacer variar la calidad del producto.	
28	ETIQUETAS Y FOLLETOS PROYECTO DE ETIQUETA.			
28.1	ETIQUETAS Y FOLLETOS PROYECTOS DE ETIQUETA	Etiquetas del envase/empaque primario, secundario e inserto en original o sus proyectos, conforme al Reglamento Técnico Centroamericano de Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano vigente.	Debe presentar las mismas impresiones a colores de los proyectos de arte de empaques de todas las presentaciones comerciales que se inscriban tal cual se colocaron en el Sub Expediente Químico Farmacéutico. Debe llevar la descripción los pantones y medidas. Si el medicamento ya está listo para su comercialización puede presentar etiquetas originales, sin embargo son aceptados proyectos de arte de empaques	RTCA 11.01.02:04 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso Humano.
29	TRABAJOS CIENTÍFICOS O MONOGRAFÍAS.			
29.1	TRABAJOS CIENTÍFICOS O MONOGRAFÍAS	Es toda la información farmacológica del producto terminado, incluye todos los datos que se colocarán en el prospecto del producto La información incluida dentro de la Monografía deberá estar fundamentada en los libros oficiales. En caso de divergencias con tales libros o si el medicamento no está descrito en ellos, se deberá presentar la información científica que lo respalde, la cual será evaluada por la Autoridad Reguladora.	Toda monografía debe corresponder a la forma farmacéutica del medicamento a registrar, sin embargo, podrá incluir otras presentaciones o concentraciones siempre que se incluya la que se está registrando.	N/A

Al desarrollar cada punto de los requisitos del formulario A1 de anexo A del RTCA 65.05.51:18 se encuentra una estrecha relación en el estudio de otras reglamentaciones técnicas, ya que se evalúa a detalle los requisitos para documentación técnica analítica, calidad, estabilidad, validaciones y etiquetado de medicamentos, así como el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Documentación y Manufactura.

Es importante que cada punto desarrollado tenga la mínima cantidad de observación ya que si se presentan pueden retrasar el proceso, por lo tanto, el profesional responsable del trámite debe ser capaz de describir de la mejor manera las características físico-químico del producto a inscribir e ir desarrollando cada requisito expuesto en el formulario A1 de anexo A del RTCA 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control” con ayuda de la matriz de desarrollo (Ver cuadro N° 3).

Como profesional responsable de realizar el trámite de inscripción se debe hacer una revisión constantemente a la normativa oficial vigente de nuestro país y a las alertas sanitarias emitidas por las autoridades internacionales.

Además del conocimiento de la normativa reguladora el profesional responsable del registro debe ser capaz de saber interpretar toda la información técnica del producto ya que cualquier observación presentada por la autoridad regulatoria podrá ser solventada a la mayor brevedad.

Para poder detallar la Metodología de producción para el producto a inscribir el profesional responsable del trámite debe tener una estrecha relación con el departamento de producción y control de calidad ya son las personas que conocen a mayor detalle el proceso estando en cada una de las etapas.

5.3 Propuesta de guía del usuario para la inscripción de medicamentos veterinarios.

Se presenta a continuación una propuesta de guía, este documento tiene por objeto facilitar al profesional responsable de la inscripción de productos veterinarios de acuerdo con su nivel de riesgo descrito para cada sustancia química, detallando además las especificaciones requeridas por la normativa oficial vigente y los requerimientos descritos por el ente regulador en nuestro país y así puntualizar la forma más práctica de elaborar y presentar un expediente técnico ante la entidad encargada de la revisión y aprobación de la documentación que describe las características de un medicamento veterinario.

Se detalla además una introducción, objetivos, normativa relacionadas, definiciones de conceptos relacionados en asuntos regulatorios de productos veterinarios para una mayor comprensión, costos y descripción de servicio establecidos por El Ministerio de Agricultura y Ganadería, pasos a seguir para realizar el registro, formularios de solicitud de registro veterinario y cada punto del formulario profundizado con la ayuda de una Matriz de desarrollo en la cual detallara el contenido de cada punto para una mejor comprensión.



UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA



Pág. 78 de 23

GUIA PARA INSCRIPCION DE
PRODUCTOS DE USO VETERINARIO

CODIGO: GQF-
001
VERSION: 001



**“GUÍA PARA LA INSCRIPCIÓN DE UN PRODUCTO DE USO
VETERINARIO”**



INDICE

CONTENIDO

I. Introducción.	3
II. Objetivo.	3
III. Normativa relacionada.	3
IV. Definiciones.	3
V. Costo del servicio de registro.	7
VI. Descripción del servicio de registro.	7
VII. Requisitos generales del servicio.	7
VIII. Requisitos extras del servicio de registro	8
IX. Pasos a seguir para la presentación del expediente para nuevo registro sanitario ante la entidad regulatoria.	9
XI. Notas aclaratorias	9
anexos	10

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 3 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

I. INTRODUCCIÓN.

El siguiente documento está diseñado para facilitar al usuario la recopilación de información y como una herramienta para explicar de forma detallada los requisitos exigidos por la normativa que se deben cumplir para la elaboración de un expediente de registro sanitario, estableciendo los pasos que debe seguir para poder completar la inscripción del registro para un medicamento veterinario y teniendo por objetivo facilitar al usuario la inscripción de productos de acuerdo al tipo de registro al cual están sujetos los medicamentos veterinarios y productos afines.

II. OBJETIVO.



Contar con una herramienta de apoyo que facilite la preparación de un expediente de productos farmacéuticos de uso veterinario y establecer las disposiciones de registro sanitario y control.

III. NORMATIVA RELACIONADA.



- RTCA 65.05.51:18

IV. DEFINICIONES.



- **Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura:** Documento expedido por la Autoridad Reguladora del país en el que se encuentra ubicado el laboratorio fabricante o acondicionador, donde se certifica que el laboratorio cumple con Buenas prácticas de manufactura.
- **Certificado de análisis:** documento emitido por el laboratorio de control de calidad del fabricante u otro oficialmente autorizado, que certifica los resultados obtenidos del análisis de calidad de un lote específico.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 4 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

- **Certificado de Producto Farmacéutico veterinario (CPFV):** Certificación emitida por la autoridad reguladora del país o región de origen, de acuerdo al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como parte de un sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional.
- **Certificado de Venta Libre (CVL):** Documento expedido con la finalidad de proteger a los nacionales de productos en experimentación, en el cual se certifica que el producto farmacéutico tiene su registro vigente y está autorizado para la venta en ese país.
- **Empresa registrante:** Establecimiento responsable de la solicitud y tramitación del registro de un producto farmacéutico de uso veterinario, además de su renovación y modificación.
- **Envase primario o empaque primario:** Recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en su forma farmacéutica terminada.
- **Envase secundario o empaque secundario:** Recipiente dentro del cual se coloca el envase primario que contiene al medicamento en su forma farmacéutica terminada para su distribución y comercialización.
- **Estándar analítico:** sustancia de pureza y calidad conocidas, utilizada como patrón de comparación (primario o secundario) en los ensayos de laboratorio de control de calidad.
- **Estándar primario:** aquella sustancia que ha demostrado a través de una serie de análisis, ser un material de alta pureza obtenido de una fuente oficial reconocida y cuyo contenido asignado es aceptado sin requerir comparación con otra sustancia química.
Nota 1. Las sustancias farmacopeicas de referencia química son consideradas como estándar primario.
- **Etiquetado:** toda información que se adhiera, imprima o grabe en el envase y empaque de presentación comercial de un medicamento veterinario o producto afín.



	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 5 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

- **Excipiente; ingrediente inerte; vehículo:** materia que se agrega a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación, estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad.
- **Fabricante:** toda persona física (natural, individual) o jurídica legalmente constituida que se dedica a la elaboración o formulación de medicamentos veterinarios y productos afines, pudiendo ser maquiladores
- **Formulario:** Documento que contiene los requisitos mínimos indispensables a presentar en cada área técnica.
- **Fórmula cuali-cuantitativa:** descripción completa de la composición y su contenido, incluyendo ingredientes activos e inertes, con elementos simples o compuestos, de un medicamento veterinario o producto afín, emitida por el fabricante.
- **Fraccionador:** toda persona física (natural, individual) o jurídica legalmente constituida que se dedica a reempacar o reenvasar un medicamento veterinario o producto afín siguiendo con las buenas prácticas de manufactura
- **Inserto, prospecto o instructivo:** Información técnico-científica que se adjunta al producto terminado, el cual debe contener los datos necesarios para el uso seguro y eficaz del medicamento que lo contiene.
- **Literatura científica reconocida o documento técnico de respaldo:** se considera como una fuente válida aquella que proviene de revistas indexadas o revisadas por pares, fuentes o guías oficiales, farmacopeas, libros o monografías farmacopeicas cuyas citas permitan tener la trazabilidad de la fuente primaria, sin detrimento de la necesidad de aportar dicha fuente primaria cuando se requiera; estudios realizados bajo guías internacionalmente reconocidas, así como estudios privados aportados por el registrante efectuados bajo normas internacionales reconocidas.
- **Materia prima:** sustancia, cualquiera que sea su origen, activa o inactiva, utilizada como componente principal, ingrediente activo o excipiente que se usa para la



	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 6 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

fabricación de medicamentos veterinarios y productos afines, tanto si permanece inalterada como si sufre modificación.

- **Medicamento veterinario:** toda sustancia o sus mezclas que puedan ser aplicadas o administradas a los animales, con fines terapéuticos, profilácticos, inmunológicos, diagnósticos, eutanásicos o para modificar las funciones fisiológicas y de comportamiento.
- **Medicamento veterinario en combinaciones a dosis fijas:** mezcla de dos o más principios activos que están en un mismo preparado, los cuales utilizados en combinación resultan más beneficiosos que individualmente.
- **Medicamento biotecnológico:** es el producto farmacéutico cuyo principio activo es fabricado a partir de un organismo vivo cuya estructura genética ha sido modificada a través de la tecnología, mediante técnicas como ADN recombinante, métodos basados en anticuerpos, etc. Estos medicamentos pueden ser proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores para el transporte de material genético, vacunas, etc.
- **Periodo de validez del producto:** Tiempo propuesto por el fabricante y autorizado por la entidad reguladora, el cual se avala con estudios de estabilidad que demuestren que el producto mantiene las especificaciones de calidad, si se almacena bajo las condiciones recomendadas en el etiquetado.
- **Periodo de retiro y de descarte:** Periodo de tiempo que debe transcurrir entre la última administración del producto farmacéutico en las condiciones recomendadas en el etiquetado, y la obtención de productos alimenticios del animal tratado (carne, leche, huevos, miel) con el fin de proteger la salud pública y de garantizar que dichos productos alimenticios no contengan residuos (principios activos o sus metabolitos) en cantidades que superen los límites máximos de residuos permitidos

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 7 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

- **Principio activo:** toda materia, cualquiera que sea su origen, a la que se atribuye una actividad farmacológica apropiada para constituir un medicamento.
- **Producto:** medicamento veterinario o producto afín, según corresponda.
- **Producto afín:** toda sustancia, material de cualquier origen y sus mezclas que se utilicen en los animales o en su medio de vida, con fines de diagnóstico, sanidad, higiene y cosmético.
- **Recepción de la solicitud:** Entrega de la documentación aportada para el registro de un fármaco veterinario en la ventanilla de la secretaría de Ministerio de Ganadería y Agricultura.
- **Registrante:** persona física (natural, individual) o jurídica legalmente autorizada por el propietario o titular de registro sanitario de un medicamento veterinario o producto afín para registrarlo ante la autoridad competente. El registrante puede ser el mismo titular del registro sanitario.
- **Registro sanitario:** procedimiento mediante el cual la autoridad competente de un Estado Parte aprueba la comercialización de un medicamento veterinario, producto afín o el funcionamiento de un establecimiento veterinario, luego de cumplir con los requisitos establecidos por ésta.
- **Representante legal:** persona física (natural, individual) o jurídica que representa al titular o propietario del registro sanitario de un producto o establecimiento veterinario y que responde ante la autoridad competente, según sea el caso, en lo que respecta a su registro sanitario.
- **Regente Veterinario:** Profesional Médico Veterinario debidamente inscrito y autorizado por el Colegio, que asume la dirección técnica, científica y profesional de un establecimiento de medicamentos veterinarios.
- **Revisión de la solicitud:** Proceso de revisión de la documentación aportada para el registro de un fármaco veterinario.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 8 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

- **Tolerancia:** se dice de la habilidad de soportar sin daño o efecto nocivo. En la terapéutica, se puede interpretar que al combinar dos o más principios activos se disminuyen los efectos adversos de alguno de ellos. Por ejemplo, cuando se combinan benzodiazepinas con anestésicos disociativos para disminuir la hipertonia muscular que ocasiona este grupo de anestésicos.
- **Titular o propietario del registro sanitario:** persona física (natural, individual) o jurídica que tiene a su favor el registro sanitario de un producto, para su comercialización.



V. COSTO DEL SERVICIO DE REGISTRO

-Análisis de laboratorio: \$79.10 para productos que en sus formulaciones no incluyan ectoparasiticidas, endectocidas o fungicidas.

-Certificado de libre venta (luego de la aprobación del producto): \$141.25

VI. DESCRIPCIÓN DEL SERVICIO DE REGISTRO

Toda actividad encaminada al registro y renovación de los medicamentos veterinarios y productos afines fabricados en El Salvador o importados ante el Ministerio de Agricultura y Ganadería, bajo los Reglamentos Técnicos Centroamericanos y las leyes nacionales vigentes.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 9 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001



VII. REQUISITOS GENERALES PARA OPTAR AL SERVICIO

Previo a ingresar la solicitud de inscripción ante la autoridad regulatoria se debe cumplir con los siguientes requisitos generales:

- Poseer la autorización de funcionamiento correspondiente, bajo la normativa oficial vigente en cada Estado Parte.
- Contar con un representante legal en el país del registro sanitario.
- En el caso de representantes de fabricantes extranjeros, aportar documentación legal que respalde la autorización para la representación en el país que se pretende registrar.
- Contar con un regente veterinario.
- Documentos legales que respalden la constitución de la empresa en caso de la persona jurídica y documentos de identidad del solicitante en el caso de la persona física (natural, individual).

VIII. LOS FABRICANTES ADEMÁS DE LOS REQUISITOS GENERALES DEBEN:

- Presentar el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o el plan operativo para su cumplimiento según lo establece el Acuerdo #3 del Reglamento Técnico Centroamericano 65.05.51:18.
- Contar con los servicios de un laboratorio de control de calidad del fabricante, u otro autorizado por la autoridad competente debiendo aportar la copia certificada de dicha autorización con los trámites consulares respectivos.
- Vigencia. El registro sanitario de establecimiento tendrá una vigencia de 5 años.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 10 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001



IX. REGISTRO SANITARIO, RENOVACIÓN Y OTROS CONTROLES PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES

La División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario del Ministerio de Agricultura y ganadería debe registrar y controlar los siguientes productos:

- Productos farmacéuticos o de medicina alternativa de uso veterinario.
- Productos biológicos de uso veterinario.
- Productos afines de uso veterinario.

A demás para efectos de registro sanitario y control de los productos, estos deben ser clasificados de acuerdo con el nivel de riesgo que poseen a continuación se describen los cuatro grupos:

- Medicamentos veterinarios de uso restringido indicados en la lista emitida por la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes o por los Estados Parte, de venta y despacho o expendio exclusivo en establecimientos veterinarios aprobados para tal fin por la autoridad competente mediante receta controlada (retenida).
- Productos de uso restringido, de venta y despacho o expendio exclusivo mediante receta controlada (retenida) en establecimientos veterinarios aprobados para tal fin por la autoridad competente.
- Productos veterinarios de venta exclusiva en establecimientos veterinarios que cuentan con un regente médico veterinario y aprobado por la autoridad competente.
- Medicamentos veterinarios y productos afines de libre venta en cualquier establecimiento autorizado.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 11 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

X. CLASIFICACIÓN DE ACUERDO AL TIPOS DE REGISTRO SANITARIO

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

Registro sanitario común.

- Se aplica a todos los Medicamentos Veterinarios y Productos Afines, exceptuando aquellos que no estén en el Listado Armonizado de Productos sujetos a registro sanitario simplificado (Acuerdo # 5 RTCA 65.05.51:18)



Registro sanitario simplificado.

- Se aplica a todos los medicamentos veterinarios y productos afines que se encuentran en el listado de productos sujetos a registro sanitario simplificado. Dicho registro sanitario no implica que estos productos sean de libre venta (Acuerdo # 5 RTCA 65.05.51:18)



XI. PARA EL REGISTRO SANITARIO

Se aplica a todos los medicamentos veterinarios y productos afines, exceptuando aquellos que no estén en el listado armonizado de productos sujetos a registro sanitario simplificado.

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

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 12 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

- Solicitud de registro sanitario (ver anexo N° 1. Solicitud de registro sanitario) debidamente lleno y con los documentos de respaldo correspondientes, firmado y sellado por el regente y el registrante. (Ver cuadro 3. Matriz de desarrollo)
- Poder notariado del fabricante o titular otorgado a favor del registrante autorizándolo a realizar estas actividades ante la autoridad competente.
- Fórmula de composición cuali-cuantitativa completa, en original, emitida por el técnico responsable del laboratorio o por el técnico responsable que designe el fabricante, que incluya el nombre del producto, principios activos y excipientes expresados según el Sistema Internacional de Unidades.
- Métodos y metodología de análisis físico, químico y biológico, según corresponda, reconocidos internacionalmente o validados por el fabricante para la determinación de la calidad del medicamento o producto afín.
- Certificado de análisis de un lote comercial del producto terminado, expedido por el fabricante o por el laboratorio autorizado, en original, firmado y sellado por el técnico responsable del mismo.
- Proyecto de etiquetas, etiquetas, inserto, material de empaque cuando corresponda, para ser aprobados, debiendo cumplir con las disposiciones establecidas por la autoridad competente.



	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 13 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

- Estudios científicos o literatura científica reconocida, que respalden la eficacia, estabilidad, seguridad y calidad, para cada una de las especies solicitadas del producto a registrar, El titular del registro debe aportar un resumen de dichos estudios o literatura científica reconocida, según corresponda, señalando las citas bibliográficas y adjuntando la documentación de respaldo completa. Las citas bibliográficas no son requeridas para los medicamentos innovadores.
- Una muestra del producto a registrar, en el envase original con el que se comercializa en el país de origen, cuando lo requiera la autoridad competente.
- Estándar analítico (primario o secundario), según lo requiera la autoridad competente.
- Cuando el medicamento veterinario o producto afín sea fabricado, por una empresa distinta al nuevo titular del registro sanitario, se debe presentar contrato de maquila actualizado, en original o copia del documento debidamente legalizado, de acuerdo con lo establecido en el Anexo D del presente reglamento.
- El comprobante de pago por el servicio de registro sanitario cuando corresponda.

XII. PASOS A SEGUIR PARA LA PRESENTACIÓN DEL EXPEDIENTE PARA EL NUEVO REGISTRO SANITARIO ANTE LA ENTIDAD REGULATORIA.

Proceso de registro nuevo ante el Ministerio de Agricultura y Ganadería(MAG):

Para iniciar el proceso de registro a nivel local, se tiene que conocer la Solicitud de registro sanitario (ver anexo 1. Solicitud de registro sanitario), debido a que los

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 14 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

requisitos del expediente técnico se encuentran plasmados en ese documento. Se podrá iniciar el proceso de registro solo si ya se tienen elaborado el expediente técnico.

- El primer paso en este proceso es presentar en las oficinas de registro del Ministerio de Agricultura y Ganadería el Expediente Técnico (Dossier) de nuestro nuevo medicamento.
- Al momento de ingresar el Expediente Técnico, se tienen que ingresar de manera simultánea las muestras del nuestro nuevo producto, para que puedan ser analizadas por el laboratorio del Ministerio. De igual forma se solicitará que se realice el pago de dicho análisis de laboratorio de la muestra el cual tiene un valor de \$79.10.

Al terminar los pasos antes descritos se da por iniciado y aperturado el proceso de registro.



El Expediente Técnico ingresado del nuevo producto; está en evaluación primaria por parte de un técnico del MAG, el cual puede tardarse un lapso de 4 a 6 meses en observar nuestro registro.

Las observaciones son puntos que el técnico del MAG desea aclarar de nuestro producto o respaldar de manera más profunda bibliográficamente.

Recepción de la observación al proceso de registro. El MAG enviara un correo electrónico donde se encontrarán descritos los puntos solicitados a subsanar referentes al nuevo producto. El lapso de tiempo máximo para resolver una observación es de 1 año y medio.

Ejemplo de Observación.

Anexo a la presente remitimos las observaciones al expediente del registro de insumo agropecuario antes mencionado:

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 15 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

NOTA: AL PRESENTAR LAS OBSERVACIONES FAVOR ANEXAR COMO PORTADA ESTE CORREO DE NOTIFICACION DONDE SE VISUALICE LA FECHA EN QUE LO RECIBIERON PARA FACILITAR LA REVISION DE SUS DOCUMENTOS.

1) JUSTIFICAR COMBINACION DE *TODOS* LOS PRINCIPIOS ACTIVOS CONTENIDOS EN LA FORMULA DEL PRODUCTO, SEGUIR INDICACIONES DEL NUMERAL 5.3.2 DEL RTCA 65.05.51:18. // LAS INDICACIONES DE USO

DEL PRODUCTO DEBEN SER RESPALDADAS CADA UNA Y POR CADA ESPECIE DE DESTINO.

2) RESPALDAR VIDA UTIL DEL PRODUCTO DESPUES DE ABIERTO Y AGREGAR LA INFORMACION EN ETIQUETADO.

3) ADJUNTAR FLUJOGRAMA DE ELABORACION DE PRODUCTO TERMINADO Y DETALLAR CONTROLES EN PROCESO.



4) PRESENTAR NOTA COMPROMETIENDOSE A AGREGAR NUMERO DE REGISTRO EN MATERIAL DE EMPAQUE CON NOMBRE Y FIRMA DE REPRESENTANTE LEGAL Y REGENTE DE LIVISTO.

Cualquier consulta favor contactarnos al teléfono 2210-1946 o al correo electrónico regfisvet.dgg@mag.gob.sv

Área de Registro y Fiscalización de Insumos Agropecuarios

Dirección General de Ganadería

Ministerio de Agricultura y Ganadería.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 16 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001



Al resolver la observación esta se presenta de nuevo en las oficinas del MAG, para ingresarla y continuar con el proceso de registro. El tiempo de respuesta para la evaluación de la observación es de 1 a 3 meses.

Si el ministerio no encuentra objeciones en la resolución de la observación procederá a dar por aprobado y concluido el proceso de registro. Para esto notificara por correo electrónico y solicitara el material de empaque en formato JPEG y el pago del nuevo registro (\$141.25) para emitir el certificado de registro de nuestro producto. En este paso hay que presentarse a las oficinas de registro a pagar el certificado.

Ejemplo de correo de aprobación.

Anexo a la presente remitimos las observaciones al expediente del registro de insumo agropecuario antes mencionado:

SU PRODUCTO HA SIDO APROBADO, PARA OBTENER LA VIGENCIA:
 *PRESENTAR 4 CUBIERTAS PLASTICAS PARA ANILLADOS (HOJAS INDIVIDUALES) Y 2 FASTENERS PLASTICOS PARA RESGUARDAR SU EXPEDIENTE EN BODEGA DE REGISTRO VETERINARIO. *PRESENTAR DE FORMA DIGITAL EN USB O CD, ARTE DE ETIQUETAS, MATERIAL DE EMPAQUE (DE TODAS LAS PRESENTACIONES) E INSERTO DE MATERIAL FINAL APROBADO EN FORMATO JPG. NOTA: SU USB O CD SE LE DEVOLVERAN NO QUEDA EN LA OFICINA, SOLAMENTE ES EL MEDIO PARA QUE PRESENTE LAS ARTES.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 17 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

Cualquier consulta favor contactarnos al teléfono 2210-1946 o al correo electrónico regfisvet.dgg@mag.gob.sv

área de Registro y Fiscalización de Insumos Agropecuarios
Dirección General de Ganadería
Ministerio de Agricultura y Ganadería



Al terminar el paso anterior se da por finalizado el proceso de registro de un nuevo medicamento veterinario. Por ende, el medicamento puede ser vendido en todo el territorio de El Salvador.

XI. NOTAS ACLARATORIAS

- Las entregas de las correcciones no tienen un costo adicional.
- Es necesario colocar toda la información bibliográfica de respaldo.

XII. REFERENCIAS LEGALES Y/O BIBLIOGRÁFICA PARA EL NUEVO REGISTRO DE MEDICAMENTOS

- Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control”
- RTCA 11.01.04:10 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano Vigente.
- RTCA 11.03.47:07 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Verificación de la Calidad Vigente.

	UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA	
Pág. 18 de 23	GUIA PARA INSCRIPCION DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO	CODIGO: GQF- 001 VERSION: 001

- RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos Vigente.
- Libros Oficiales, según referencia 6.10. RTCA 11.03.59:11 Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario Vigente.

OBTENCIÓN INFORMACIÓN

Toda la información referente al nuevo registro de medicamento de uso veterinario la podrá obtener a través página web www.maq.gob.sv para poder descargar los formatos deberá seguir la siguiente ruta Ministerio de Agricultura y Ganadería > Dirección General de Ganadería > Cuarentena Animal y Registro Veterinario > Registro y renovación de medicamentos veterinarios y productos afines.; así mismo podrá realizar consulta a través el correo electrónico.

Anexos

- 1- Anexo 1. Formulario de solicitud de Registro Sanitario para Medicamentos, Químicos y Ectoparasiticidas de uso Veterinario.**

ANEXO N°1

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

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

1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO

2. CLASIFICACIÓN (uso oficial exclusivo)

**3. ESTABLECIMIENTO SOLICITANTE: PROPIETAR/
REPRESENTANTE LEGAL**

3.1.Nombre.

3.2.Dirección exacta.

3.3.País.

3.4.Número de registro sanitario del establecimiento registrante.

3.5.Responsable técnico:

3.5.1. Número de identificación profesional.

3.5.2. Lugar o medio para recibir notificaciones.

4. ESTABLECIMIENTO ELABORADOR

4.1.Nombre.

4.2.Dirección exacta.

4.3.País.

4.4.Número de registro sanitario del establecimiento.

5. ESTABLECIMIENTO FRACCIONADOR

5.1.Nombre.

5.2.Dirección exacta.

5.3.País.

5.4.Número de registro sanitario del establecimiento.

6. FORMA FARMACÉUTICA

**7. ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE CONTROL DE
LOS COMPONENTES DE LA FÓRMULA.**

8. METODOLOGÍA DE ELABORACIÓN DEL PRODUCTO. (Describir resumidamente el proceso de fabricación).

9. ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

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

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

10. FORMA DE PRESENTACIÓN Y CANTIDAD DE PRODUCTO

11. ESPECIFICACIÓN Y CONTROL DE ENVASES

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

12. PERIODO DE VALIDEZ (Vencimiento del lote)

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

14. INDICACIONES DE USO Y CATEGORÍA DE COMERCIALIZACIÓN

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

15. VÍA DE APLICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACION O UTILIZACIÓN DEL PRODUCTO

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

16. PRODUCTOS DE PREPARACION EXTEMPORANEA

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

17. DOSIFICACIÓN

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

- 17.1. Dosis del producto de acuerdo con su indicación de uso por peso vivo según especies y edad.
- 17.2. Intervalo entre dosis.
- 17.3. Duración del tratamiento.

18. ESTUDIOS DE SEGURIDAD

Estudios científicos que garanticen la eficacia, estabilidad y calidad del producto a registrar desarrollados por el fabricante. Deben incluirse los antecedentes bibliográficos de seguridad e inocuidad.

19. FARMACOCINÉTICA DEL PRODUCTO - BIODISPONIBILIDAD

Vías de absorción, distribución y eliminación de los principios activos o sus metabolitos.

20. FARMACODINAMIA DEL PRODUCTO (Resumen)

21. EFECTOS COLATERALES POSIBLES (Locales o generales), INCOMPATIBILIDADES Y ANTAGONISMOS FARMACOLÓGICOS

- 21.1. Contraindicaciones y limitaciones de uso (casos en que su administración puede dar lugar a efectos nocivos).
- 21.2. Precauciones que deben adoptarse antes, durante o después de su administración.

22. INTOXICACIÓN Y SOBREDOSIS EN LOS ANIMALES

- 22.1. Margen de seguridad e inocuidad en la especie diana o destino.
- 22.2. Síntomas, conducta de emergencia y antídotos.

23. INTOXICACION EN EL HOMBRE

- 23.1. Categoría toxicológica.
- 23.2. Se debe indicar tratamiento, antídoto y datos de centros toxicológicos de referencia en el país.

24. EFECTOS BIOLÓGICOS NO DESEADOS.

Se debe declarar si el o los componentes activos en las condiciones indicadas de uso, no producen efectos adversos como los que a continuación se mencionan, debiéndose aportar, si existiera, la bibliografía científica al respecto.

- 24.1. Carcinogénesis
- 24.2. Teratogénesis
- 24.3. Mutagénesis
- 24.4. Resistencia a agentes patógenos
- 24.5. Discrasias sanguíneas
- 24.6. Neurotoxicidad
- 24.7. Hipersensibilidad
- 24.8. Sobre la reproducción
- 24.9. Sobre la flora normal

25. CONTROLES SOBRE RESIDUOS MEDICAMENTOSOS

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

26. PRECAUCIONES GENERALES

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

27. CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO

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

28. ETIQUETAS Y FOLLETOS PROYECTO DE ETIQUETA.

29. TRABAJOS CIENTÍFICOS O MONOGRAFÍAS.

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

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

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

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

Nombre y firma del regente

Nombre y firma del registrante

Lugar y Fecha _____

La propuesta de guía del usuario para la inscripción de medicamentos de uso veterinario es un extracto del Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control” y el portal de información del Ministerio de Agricultura y Ganadería (MAG), se desarrolló con el objetivo de presentar una herramienta de apoyo que permite a todos los profesionales que se desempeñan en asuntos regulatorios tener un primer acercamiento a lo que establece la normativa oficial y la autoridad regulatoria, en nuestro país actualmente no se cuenta con instrumentos detalladas que faciliten el proceso.

Al inicio de la propuesta de guía del usuario se detalla la normativa a la cual está sujeto el registro sanitario que es exclusivamente solo para medicamentos veterinarios, las definiciones ayudan a aclarar puntos específicos tanto por los requisitos emitidos por la autoridad regulatoria como el formulario A1 del anexo A.

Además, la propuesta de guía del usuario puntualiza en la documentación anexa que se debe presenta junto con el formulario A1 del anexo A esta información no se encuentra detallada en (RTCA) 65.05.51:18 y es indispensable para que la autoridad regulatoria inicie con la revisión del expediente presentado.

La propuesta de guía del usuario propone los pasos a seguir para la presentación del expediente técnico una vez conformado, ante la autoridad regulatoria, la recopilación de estos pasos data de la experiencia adquirida por el personal del departamento de asuntos regulatorios de un laboratorio farmacéutico plasmados en un ejemplo, que detalla si la información ha sido observada por el técnico encargado de revisar la documentación.

Si toda la información cumple con los requisitos de registro, la entidad emite una Licencia de Fabricación y asigna su respectivo número de registro sanitario, lo que le da la potestad al titular del registro de fabricar su primer lote a nivel industrial con miras a ser comercializado en el futuro.

5.4 Desarrollo de un modelo de Expediente Técnico para el Registro Sanitario de un Medicamento Veterinario.

El Expediente Técnico debe presentarse en fólder, debidamente identificado al frente con una etiqueta que contiene la siguiente información: nombre comercial del producto, forma farmacéutica, nombre del (los) principio(s) activo(s), nombre del laboratorio fabricante (Ver Figura N° 1). Deberá colocarse en fástener. El orden de la documentación es la descrita en el formulario A1 del anexo A del RTCA 65.05.51:18 para la obtención de Registros Sanitarios y las páginas deberán colocarse correlativamente según la guía de inscripción para medicamentos veterinarios.

El Expediente Técnico debe contener lo siguiente:

En el cuerpo del trabajo:

- Estar debidamente identificado con su respectiva etiqueta al frente del folder que contiene la documentación subsiguiente.
- Formulario de solicitud de Registro Sanitario para Medicamentos de uso Veterinario, con cada punto correctamente desarrollado.

En anexo:

- Certificado de análisis del producto terminado emitido por el laboratorio de control de calidad del laboratorio fabricante.
- Formula cuali-cuantitativa del producto.
- Metodología de análisis para determinar propiedades del producto.
- Literatura técnica y comercial.

- Informe sobre las diferentes capacidades de envase en que se comercializara y clase de material con que está hecho el envase.
- Etiqueta, inserto y empaque.
- Estudios científicos que respalden la eficacia, estabilidad, seguridad y calidad, para cada una de las especies solicitadas del producto a registrar.
- Una muestra del producto y estándar analítico de el/los principios activos (los biológicos no aplican para este punto), cantidades suficientes establecidas según forma farmacéutica.

5.4.1 Etiqueta del Expediente Técnico:

Identifica la carpeta que contiene el Expediente Técnico por la parte del frente.
(Ver Figura N° 1):

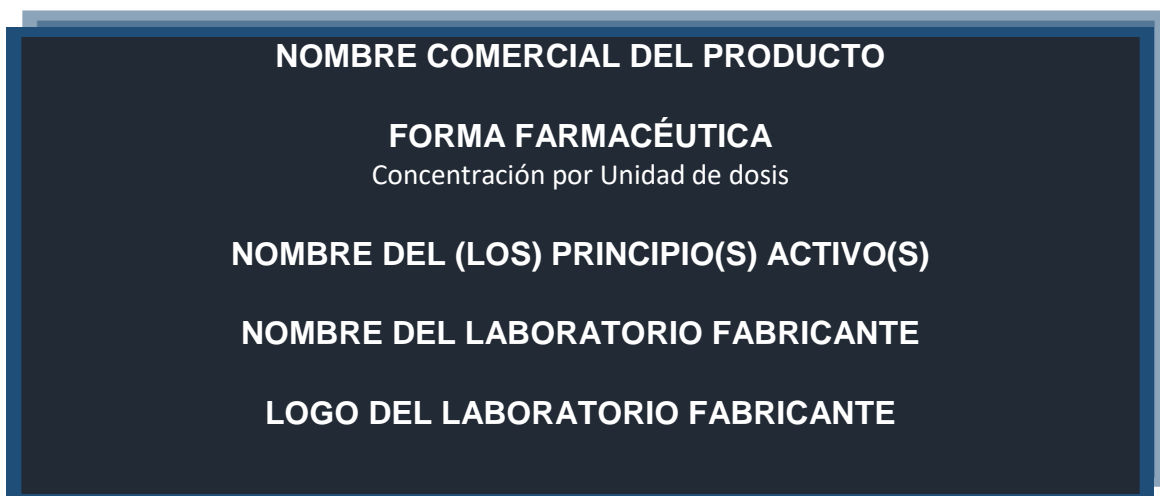


Figura N° 1. Contenido de la etiqueta que identifica el Expediente Técnico.

La información técnica del producto podrá estar impresa en papel membretado por el laboratorio fabricante, sin embargo, esto queda al criterio del Profesional o técnico Responsable, así mismo se colocará en cada hoja del expediente un encabezado que contiene el Nombre comercial del producto.

5.4.2 Formula Cualitativa del producto (ver anexo N° 8. Formula cuali-cuantitativa).

Para el RTCA 65.05.51:18 Reglamento Técnico Centroamericano 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control”, se debe presentar la fórmula cuantitativa y cualitativa completa del producto por unidad de dosis. Se debe presentar en original, firmada y sellada por el profesional responsable del laboratorio de control de calidad del laboratorio fabricante o titular del producto.

Además, declarar lo siguiente:

- Todos los componentes del medicamento deben ser descritos con su denominación común o genérica internacionalmente aceptada y no deben presentarse con siglas ni abreviaciones, las unidades deben estar dadas según el Sistema Internacional (SI)

5.4.3 Ejemplo de Metodología de análisis para determinar propiedades del producto.

El numeral 17 del RTCA 65.05.51:18 Reglamento Técnico Centroamericano 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control”, hace referencia a los Métodos de Análisis del producto terminado, estos deberán estar validados según lo requerido por el Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos, además la autoridad competente aplicara como referencia las metodologías analíticas, especificaciones de inocuidad, control y calidad en medicamentos veterinarios y productos afines contemplados en:

- Codex Alimentarius.

- Código de Regulaciones Federales (CFR) de los Estados Unidos de América, Títulos 9 y 21.
- Food Safety and Inspection Service (SFIS), USDA.
- Organización Mundial de Sanidad Animal (O.I.E.).
- Asociación Oficial de Químicos Analíticos (AOAC).
- Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP).
- Farmacopea de la Unión Europea.
- Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Reglamento de Validación de Métodos Analíticos para la evaluación de la Calidad de los Medicamentos.
- Environmental Protection Agency (EPA). 10. Metodologías de análisis validadas por el fabricante.

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

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

5.4.5 Literatura técnica y comercial.

Se debe indicar en el Expediente técnico para la inscripción de Medicamentos Veterinarios las Especificaciones Físico-Químicas del Producto Terminado, el

Informe y conclusión del Estudio de Estabilidad Real del Medicamento, Monografía Química del Principio Activo, etc.

5.4.6 Informe sobre las diferentes capacidades de envase en que se comercializara y clase de material con que está hecho el envase.

Acá se incluye una descripción de los materiales de empaque primario y secundario que se utilizarán para la comercialización del producto, así como una descripción de las presentaciones comerciales a registrar, servirá como información técnica complementaria a los proyectos de arte o muestras de empaque que se colocarán en el expediente.

5.6.1 Empaque Primario: Colocar una descripción de los materiales de empaque Primario a utilizar, contenido y capacidad si es necesario incluir el sistema envase-cierre.

5.6.2 Empaque Secundario: Colocar una descripción de los materiales de empaque secundario a utilizar, contenido y capacidad. Presentación Comercial: Colocar una descripción de las presentaciones comerciales a registrar.

5.4.7 Etiqueta, Inserto y Empaque.

El requisito 14 del RTCA 65.05.51:18 Reglamento Técnico Centroamericano 65.05.51:18 “Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control”, hace referencia a las etiquetas del envase/empaque primario, secundario e inserto en original o sus proyectos, estos deberán ser impresos a todo color y deberán cumplir con los requisitos descritos a continuación:

- El proyecto de etiqueta o etiqueta, estuche e inserto que deben acompañar a la solicitud de registro sanitario, deben ser presentados en español y en otro idioma, a petición del interesado.
- Todo medicamento veterinario o producto afín que se fabrique, manipule, almacene, fraccione, distribuya, comercialice, despache, expendo o utilice en los países de la región centroamericana, debe contener la respectiva etiqueta que cumpla con lo estipulado RTCA 65.05.51:18.
- Debe tener un tamaño de letra legible a simple vista, no menor a 1,5 mm (4 puntos Didot) y llevar claramente impresa y visible la siguiente información en nomenclatura internacionalmente aceptada, expresando las unidades de acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades, no desprenderse y mantener la calidad de las especificaciones definidas por el fabricante:

Contenido de etiqueta común:

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

- El pictograma de la especie animal a que se destina (opcional).
- La frase “Lea el inserto antes de utilizar el producto”, cuando lo contiene.

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

5.4.8 Estudios científicos que respalden la eficacia, estabilidad, seguridad y calidad, para cada una de las especies solicitadas del producto a registrar.

5.4.8.1 Los estudios de estabilidad

Efectuados para determinar el periodo de tiempo y las condiciones de almacenamiento en las cuales el producto terminado se mantienen dentro de las especificaciones sobre identidad, potencia, calidad y pureza, establecidas en las monografías de la Farmacopea vigente, los controles se realizaron en 3 lotes diferentes y se basaron en los resultados obtenidos en los estudios de estabilidad realizados bajo las condiciones experimentales correspondientes a la zona climática (Zona IV), en el producto mantiene inicialmente durante 6 meses (180 días) en una estufa de estabilidad a temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y Humedad Relativa de $75\% \pm 5\%$, y conserva las características iniciales, por lo que con estos resultados se puede alargar el estudio a 30 meses (3 años) en condiciones reales de estantería a temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y Humedad Relativa de $65\% \pm 5\%$.

Además, se debe incluir una conclusión que detalle por medio de un resumen los resultados presentados en las tablas del protocolo de estabilidad; con el objetivo de facilitar la información al técnico evaluador, la información a incluir en la conclusión debe coincidir con la que se detalla en las tablas de resultados.

5.4.8.2 requerimiento de muestra para análisis de laboratorio.

Una muestra del producto y estándar analítico de el/los principios activos (los biológicos no aplican para este punto), cantidades suficientes establecidas según forma farmacéutica.

5.4.9 Expediente Técnico de Registro Sanitario de un Medicamento de uso veterinario

A continuación, se presenta el ejemplo un modelo de Expediente Técnico de registro sanitario, que detalla los puntos descritos en la Solicitud de Registro para medicamentos Veterinarios con ejemplos didácticos de documentación técnica que sustentan la información de un medicamento de forma farmacéutica de suspensión inyectable; fabricado en un laboratorio nacional.

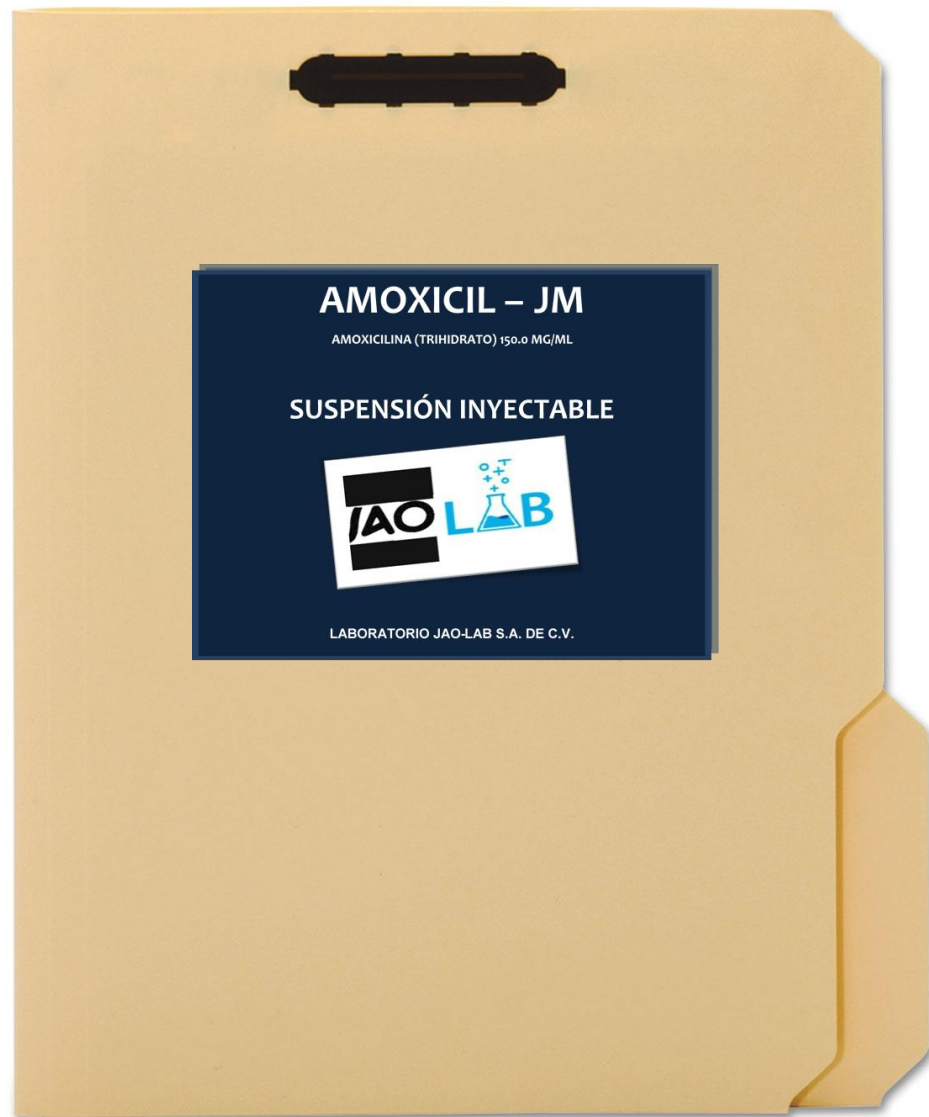


Figura N° 2. Uso de carpeta y etiquetado para el expediente técnico

AMOXICIL - JM
SUSPENSIÓN INYECTABLE
DOSSIER TÉCNICO SEGÚN FORMATO RTCA



LABORATORIO JAO-LAB S.A. DE C.V.

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

1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO:

AMOXICIL – JM

2. CLASIFICACION (Uso oficial exclusivo):

Antibiótico

**3. ESTABLECIMIENTO SOLICITANTE: PROPIETARIO /REPRESENTANTE
LEGAL**

3.1. Nombre: LABORATORIO JAOLAB S.A. DE C.V.

3.2. Dirección exacta: Autopista norte 1051 1 Cuadra al PTE de AV San Lorenzo, San Salvador, El Salvador.

3.3. País: El Salvador

3.4. Número de registro sanitario del establecimiento registrante: 45-564.

3.5. Responsable técnico: Héctor Javier Márquez Bonilla.

3.6. Número de identificación profesional: 2341.

4. ESTABLECIMIENTO ELABORADOR

4.1. Nombre: LABORATORIO JAOLAB S.A. DE C.V.

4.2. Dirección exacta: Autopista norte 1051, San Salvador, El Salvador.

4.3. País: El Salvador.

4.4. Número de registro sanitario del establecimiento: 45-564.

4.5. Responsable Técnico: Héctor Javier Márquez Bonilla/ Juan Ramón Martínez Corleto.

4.6. Profesión: Apoderado legal / Regente Farmacéutico

4.7. Número de identificación Profesional: 2341/ 4579.

5. ESTABLECIMIENTO FRACCIONADOR (No aplica)

5.1 Nombre:

5.2 Dirección exacta:

5.3 País:

5.4 Habilitación Oficial N°:

5.5 Responsable Técnico:

5.6 Profesión:

5.7 Número de Identificación Profesional

Nota: Este campo será completado única y exclusivamente cuando el medicamento a inscribir sea maquilado en otro establecimiento distinto al titular de registro.

REGLAMENTO TECNICO CENTROAMERICANO RTCA 65.05.51:18

6. FORMA FARMACEUTICA

Suspensión Inyectable.

7. ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE CONTROL DE LOS COMPONENTES DE LA FÓRMULA.

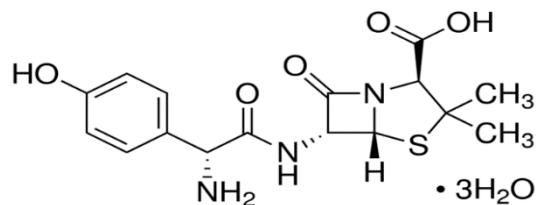
Composición para 1 mL (p/v)

Amoxicilina (Trihidrato)	150.0 mg
Butil Hidroxitolueno (E 321)	1.0 mg
Butil Hidroxianisol (E 320)	0.08 mg
Fenilcarbinol	10.0 mg
Isononanoato de isononilo	1.0 mL

7.1. PRINCIPIOS ACTIVOS

A. AMOXICILINA TRIHIDRATO

Fórmula empírica: $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$



Peso molecular: 419.40 g/mol

Las especificaciones emitidas por la Real Farm. Esp.,1997, y se detallan a continuación:

Definición

La Amoxicilina Trihidrato contiene no menos del 95,0 % y no más del equivalente a 100,5 % ácido (2S,5R,6R)-[(R)-2-amino-2-(4-hidroxifenil) acetamido]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0]-heptano-2-carboxílico, calculado respecto a la sustancia anhidra.

Aspecto

Polvo cristalino, blanco o blanquecino.

Solubilidad

- Levemente soluble en agua.
- Levemente soluble en alcohol.
- Insoluble en cloroformo.
- Insoluble en éter.
- Insoluble en aceites grasos.
- Amoxicilina trihidrato se disuelve en ácidos diluidos y en soluciones diluidas de hidróxidos alcalinos.

Identificación

Primera identificación: A

Segunda identificación: B, C, D

A. * Examinar la Amoxicilina Trihidrato por espectrofotometría de absorción infrarroja. Los máximos de absorción del espectro obtenido con la sustancia problema corresponden en posición e intensidad relativa a los del espectro obtenido con la Amoxicilina Trihidrato patrón.

- B.* Operar por cromatografía en capa fina, utilizando los siguientes parámetros:
- Fase estacionaria: Placa de silicagel H.
 - Disolución problema: Disolver 25 mg de Amoxicilina Trihidrato problema en 10 ml de solución de bicarbonato de sodio al 4,2 % p/v.
 - Disolución patrón (a): Disolver 25 mg de Amoxicilina Trihidrato patrón en 10 ml de solución de bicarbonato de sodio al 4,2 % p/v.
 - Disolución patrón (b): Disolver 25 mg de Amoxicilina Trihidrato patrón y 25 mg de ampicilina Trihidrato patrón en 10 ml de solución de bicarbonato de sodio al 4,2 % p/v.
 - Cantidad de muestra a incubar: 1 ml de cada solución.
 - Fase móvil: Mezcla de 10 volúmenes de acetona y 90 volúmenes de una solución de acetato de amonio al 15,4 % p/v, en la que el pH ha sido previamente ajustado a 5,0 con ácido acético glacial.
 - Revelador: Vapores de yodo.
 - Resultados: Dejar desarrollar el cromatograma durante un recorrido de 15 cm. La mancha principal del cromatograma obtenido con la solución problema es parecida en cuanto a posición, coloración y dimensiones a la mancha principal del cromatograma obtenido con la disolución patrón (a). La identificación no será válida si el cromatograma obtenido con la disolución patrón (b) no presenta dos manchas netamente separadas.
- C.* Introducir 2 mg aproximadamente de la sustancia a examinar en un tubo de ensayo de una longitud de 150 mm y de un diámetro de 15 mm aproximadamente. Humedecer con 0,05 ml de agua y añadir 2 ml de reactivo de ácido sulfúrico-formaldehído (Mezclar 2 ml de formaldehído con 100 ml de ácido sulfúrico). Mezclar el contenido del tubo mediante agitación. La solución es prácticamente incolora. Sumergir el tubo en un baño de agua durante 1 minuto. Se desarrolla una coloración amarillo oscuro.

Ensayos

Disolución S: Disolver con ayuda del ultrasonido o calentando ligeramente 0,100 g de Amoxicilina Trihidrato en agua exenta de dióxido de carbono y completar a 50,0 ml con el mismo disolvente.

Aspecto de la disolución: Disolver 1,0 g de Amoxicilina Trihidrato en 10 ml de ácido clorhídrico 0,5 M y, por separado, 1,0 g de Amoxicilina Trihidrato en 10 ml de amoníaco (diluir 14 g de amoníaco concentrado hasta 100 ml con agua). Examinadas inmediatamente, las dos disoluciones no son más opalescentes que la suspensión de referencia II.

Determinación del pH: El pH de la disolución S se encuentra comprendido entre 3,5 y 5,5.

Rotación óptica específica: Determinado sobre la disolución S y calculado respecto a la sustancia anhidra, la rotación óptica específica está comprendida entre + 290° a + 315°.

Dimetilanilina: Trabajar por cromatografía de gases empleando naftaleno como patrón interno.

- Disolución de patrón interno: Disolver 50,0 mg de naftaleno en ciclohexano y diluir hasta 50,0 ml con el mismo disolvente. Tomar 5,0 ml de esta disolución y diluir hasta 100,0 ml con Ciclohexano.
- Disolución problema: Introducir 1,00 g de la sustancia a examinar en un tubo de ensayo con tapón esmerilado. Añadir 5 ml de hidróxido de sodio 1 M y 1,0 ml de disolución de patrón interno. Tapar y agitar enérgicamente durante 1 minuto. Centrifugar si es necesario. Utilizar la fase superior.
- Disolución patrón: A 50,0 mg de Dimetilanilina, añadir 2 ml de ácido clorhídrico y 20 ml de agua. Agitar hasta disolución completa y diluir hasta 50,0 ml con

agua. Tomar 5,0 ml de la disolución y diluir hasta 250,0 ml con agua. Introducir 1,0 ml de esta última disolución en un tubo de ensayo con tapón esmerilado. Añadir 5 ml de Hidróxido de Sodio 1 M y 1,0 ml de disolución de patrón interno. Tapar el tubo y agitar enérgicamente durante 1 minuto. Centrifugar si es necesario. Utilizar la fase superior.

- La cromatografía se puede llevar a cabo utilizando:
- una columna de vidrio de 2 m de longitud y 2 mm de diámetro interno rellena con tierra de Diatomeas Silanizada para cromatografía de gases e impregnada con un 3 % p/p de Polimetilfenilsiloxano.
- nitrógeno para cromatografía como gas portador, a un flujo de 30 ml por minuto.
- un detector de ionización en llama.
- Manteniendo la temperatura de la columna a 120° C, y las del detector y el inyector a 150° C.
- Inyectar por separado 1 ml de la disolución problema y 1 ml de la disolución de referencia.

El contenido de Dimetilanilina no es superior a 20 ppm.

Metales pesados: 1,0 g de Amoxicilina Trihidrato satisface el ensayo límite C para metales pesados (20 ppm). Preparar el patrón utilizando 2 ml de la disolución patrón de plomo (10 ppm de plomo).

Agua: Determinada por el método de Karl-Fischer, a partir de 0,100 g de Amoxicilina Trihidrato, el contenido en agua es del 11,5% al 14,5 % p/p.

Cenizas sulfúricas: Determinada a partir de 1,0 g de Amoxicilina Trihidrato, el nivel de cenizas sulfúricas no es superior al 1,0 %.

Determinación Cuantitativa

PRODUCTOS DE DEGRADACIÓN: A 0,2500 g de Amoxicilina Trihidrato, añadir 25 ml de una disolución tampón a pH 9,0 (Solución I: disolver 6,18 g de Ácido Bórico en una solución de Cloruro de Potasio 0,1 M y completar a 1000 ml con la misma solución. Solución II: Hidróxido de sodio 0,1 N. A 1000 ml de solución I añadir 420 ml de solución II) y 0,5 ml de Anhídrido Acético. Agitar durante 3 minutos. Añadir 10 ml de disolución tampón acetato a pH 4,6 (disolver 5,4 g de Acetato de Sodio en 50 ml de agua. Añadir 2,4 ml de Ácido Acético Glacial y completar a 100 ml con agua. Ajustar el pH si es necesario con Ácido Acético Glacial). Valorar inmediatamente con una disolución de Nitrato de Mercurio (II) 0,02 M. Determinar el punto de equivalencia por potenciometría utilizando un electrodo de referencia de sulfato de mercurio (I) y un electrodo indicador de platino o de mercurio.

Calcular el contenido en % en productos de degradación (D), expresado como porcentaje de $C_{16}H_{19}N_3O_5S$, por medio de la expresión siguiente:

$$\frac{0,7308 n}{m}$$

Donde:

m = masa en gramos de la muestra,

n = ml utilizados de nitrato de mercurio (II) 0,02 M.

AMOXICILINA: A 50,0 mg de Amoxicilina Trihidrato, añadir 10 ml de una disolución tampón a pH 9,0 (preparada según las indicaciones anteriores) y 0,2 ml de anhídrido Acético. Agitar durante 3 minutos. Añadir 10,0 ml de Hidróxido de Sodio 1 M. Dejar reposar durante 15 minutos y añadir 10,0 ml de Ácido Nítrico 1 M y 20 ml de disolución tampón Acetato pH 4,6. Valorar inmediatamente con una disolución de Nitrato de Mercurio (II) 0,02 M. Determinar el punto de equivalencia por potenciometría utilizando un electrodo de referencia de Sulfato de Mercurio (I) y un electrodo indicador de platino o Mercurio. Valorar lentamente,

de modo que la valoración dure unos 15 minutos. La presencia de una primera inflexión en la curva de valoración no se tiene en cuenta.

Calcular el contenido en % en $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ con ayuda de la expresión siguiente:

$$D = \frac{0.7308N_1}{M_1}$$

Donde:

M_1 = cantidad de amoxicilina expresada en gramos.

N_1 = mililitros utilizados de nitrato de mercurio (II) 0,02 M

D = Contenido en % de productos de degradación.

Debido a la forma farmacéutica a preparar, hay que considerar dos especificaciones adicionales para la Amoxicilina Trihidrato:

Esterilidad: La Amoxicilina Trihidrato destinada a la preparación de formas farmacéuticas de administración parenteral sin otro proceder apropiado de esterilización satisface el ensayo de esterilidad (European Pharmacopoeia, 3rd Edition, 2.6.1).

Tamaño de partícula: En un 99% será inferior a 10 mm (European Pharmacopoeia, 3rd Edition, 2.9.13).

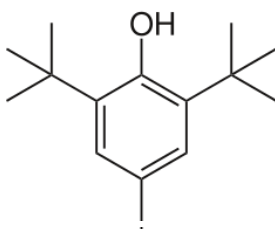
7.2 EXCIPIENTES

A. BUTILHIDROXITOLUENO

Se encuentra descrito en U.S. Pharmacopoeia 38. National Formulary 33, 2015. Pág. 7058

Estructura molecular

$C_{15}H_{24}O$



Definición

El Butil Hidroxitolueno contiene no menos de 99.0% de $C_{15}H_{24}O$

Descripción

Polvo cristalino blanco o blanco-amarillento.

Solubilidad

Prácticamente insoluble en agua, muy soluble en acetona, fácilmente soluble en etanol al 90 por ciento y en aceites vegetales. Punto de fusión: 70 °C.

Identificación

A. Absorción en el infrarrojo [197 K]: sobre la muestra sin secar

Impurezas

- Residuos de incineración [281]
- Análisis: transferir a un crisol tarado 50 g, incinerar hasta su carbonización completa y enfriar. Humedecer la ceniza con 1 mL de Ácido Sulfúrico y completar la incineración calentando a $800 \pm 25^\circ$ durante periodos de 15 minutos hasta peso constante.
- Criterio de aceptación: No más de 0.002%

Pruebas específicas

- Temperatura de solidificación [651]: no menos de $69,2^\circ$, correspondiente a no menos de 99.0 % de $C_{15}H_{24}O$

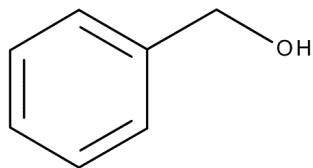
B. FENILCARBINOL

Se encuentra descrito en las siguientes farmacopeas:

Real Farmacopea Española, 1ª Edición, 1997, pág. 496.

British Pharmacopoeia, 1993, pág. 77.

U.S. Pharmacopoeia 38, National Formulary 33, 2015, pág. 7038.

Formula estructuralC₇H₈O**Definición**

El Fenilcarbinol (alcohol bencílico) contiene no menos de 98.0% y no más del equivalente a 100.5% de Fenilmetanol (C₇H₈O)

Descripción

Líquido oleoso, límpido e incoloro.

Solubilidad

Soluble en agua, miscible con Etanol al 96% y con aceites grasos y esenciales.

Densidad 1,0453 g/ml.

Identificación

A. Absorción en el infrarrojo [197 K]: sobre la muestra sin secar

Valoración

Procedimiento

Solución de fenolftaleína: disolver 0.1 g de Fenolftaleína en 80 mL de Etanol 96% y diluir con agua hasta 100.0 mL. Para determinar la sensibilidad, agregar 100 mL de agua exenta de Dióxido de Carbono a 0.1 mL de *solución de Fenolftaleína*. La solución es incolora. Se requiere no más de 0.2 mL de Hidróxido de Sodio 0.02 M para cambiar el color a rosado.

Muestra: 0.900 g

Análisis: Agregar 15 mL de la una mezcla recientemente preparada de piridina seca y anhídrido acético (7:1) a la muestra y calentar bajo un condensador de

reflujo en un baño de agua hirviendo durante 30 minutos. Enfriar y agregar 25 mL de agua. Valorar con hidróxido de sodio 1 M SV, usando 0.25 mL de *Solución de Fenolftaleína* como indicador. Realizar una valoración con un blanco. Calcular el contenido porcentual de Fenilmetanol.

$$\text{Resultado: } 10.81 \frac{(n_1 - n_2)}{m}$$

n_1 = cantidad de Hidróxido de Sodio 1 M consumida por el blanco (mL)

n_2 = cantidad de Hidróxido de Sodio 1 M consumida por la muestra (mL)

m = cantidad de muestra tomada

Criterio de aceptación: 98.0-100.5%

C. Butilhidroxianisol

No se encuentra reportado en ninguna Farmacopea, las especificaciones fueron tomadas del proveedor **Butilhidroxianisol**

Composición De Ácidos Grasos

Ácido esteárico 85%

Ácido palmítico 15%

Características

- Temperatura de transición de fase en forma hidratada aprox. 55 ° C
- Propiedades blanco, cristalino polvo
- Identidad ajusta a espectros de referencia
- Solución clara Solubilidad (10% en CHCl₃ / Metanol = / v 2/1 v)
- El índice de Yodo máximo. 1

Ácidos Grasos

- Suma Ácido Esteárico y Ácido Palmítico min. 98%

- ácidos grasos insaturados (Oleico, linoleico, linolénico) max. 2%

Ensayo

- Fosfatidilcolina hidrogenada mínimo 90.0 %
- Lisofosfatidilcolina hidrogenada máximo 4.0%

E. Isonoanato de Isoamilo.

Se encuentra descrito en la siguiente farmacopea:

-British Pharmacopoeia

Ésteres de Propilenglicol de ácidos grasos saturados, principalmente Caprílico (octanoico) y Ácido Cáprico (Decanoico), de origen vegetal.

Descripción

Casi incoloro a la luz líquido amarillo, aceitoso.

Solubilidad

Prácticamente insoluble en agua, soluble en aceites grasos y éter de petróleo, ligeramente soluble en Etanol Anhidro.

Identificación

- A. Índice de refracción (2.2.6): 1,439-1,442.
- B. Densidad relativa (2.2.5): 0,910-0,930.
- C. Viscosidad (2.2.9): 9 mPa.s a 12 mPa · s.
- D. Composición de ácidos grasos (ver Análisis).

Pruebas

Apariencia

La sustancia a ser examinado es clara (2.2.1) y no de color más intensamente que BY6 solución de referencia (2.2.2, Método II)

Índice de acidez (2.5.1): Máximo 0,2.

Índice de hidroxilo (2.5.3, Método A): Máxima 10.

El índice de yodo (2.5.4): máxima 1.0

Composición de ácidos grasos

La cromatografía de gases (2.4.22, Método C). Preparar la solución de referencia (a) como se indica en la Tabla 2.4.22.-2.

Columna:

- Material: sílice fundida,
- Tamaño: L = 30 m, Ø = 0,32 mm,
- Fase estacionaria: macrogol 20 000 R (espesor de película de 0,5 micras), helio gas portador para R. cromatografía
- Velocidad de flujo 1,3 mL / min.
- Relación de división 1: 100.
- Ionización de detección de llama.

Composición de la fracción de ácido graso de la sustancia a examinar:

- Ácido Cáproico: máximo 2,0 por ciento,
- Ácido caprílico: 50,0 por ciento a 80,0 por ciento,
- Ácido Cáprico: 20,0 por ciento a 50,0 por ciento,
- Ácido Láurico: máximo 3.0 por ciento,
- Ácido Mirístico: máximo 1,0 por ciento.

8. METODOLOGIA DE ELABORACIÓN DEL PRODUCTO (Describir resumidamente el proceso de fabricación).

En la fabricación de **Amoxicil-JM** Suspensión Inyectable se realiza de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP), basándose en los principios básicos y prácticas generales de higiene en la manipulación, preparación, elaboración, envasado y almacenamiento de medicamentos, con el objetivo de garantizar que estos se fabriquen en condiciones sanitarias adecuadas y se disminuya cualquier error en el procedimiento de manufactura y, gracias a adecuadas técnicas de control, ofrecer al usuario una especialidad dotada de la garantía de calidad necesaria para que ejerza un correcto efecto terapéutico.

El primer paso para un proceso productivo, es la generación de la "orden de fabricación" como se detalla a continuación:

A.- CONFECCIÓN DE LAS GUÍAS DE FABRICACIÓN que serán entregadas a gerencia de producción inyectables para su revisión, y en las que se detallan los siguientes puntos:

- Orden de elaboración.
- Fórmula patrón.
- Orden de pesadas.
- Orden de fabricación.
- Orden de dosificación.
- Orden de acondicionado y disposición final.

B.- En la Zona de Pesadas y Medidas, y bajo la supervisión de personal responsable se efectúan las PESADAS de todas las MATERIAS PRIMAS necesarias para la elaboración del lote.

Previamente a ser pesadas, las materias primas han sido analizadas por el Laboratorio de Control de Calidad y conformadas por el adecuado personal

titulado. Una vez efectuado el pesaje, las materias primas a utilizar se colocan en recipientes separados, y se reetiquetan con los datos siguientes:

Nombre de la materia prima, Cantidad necesaria, en Kg o litros, Riqueza de los principios activos, Nombre y lote de la especialidad a que van destinadas. Seguidamente se entregarán estas materias primas a la Zona de Preparación de Líquidos junto con la hoja y guía de fabricación. En la hoja de fabricación se detalla el producto a elaborar, la cantidad total a fabricar, el número de lote de la especialidad y las materias primas necesarias, junto con su número de control y riqueza para poder efectuar las oportunas correcciones. En la guía de fabricación consta el método de fabricación, precauciones y normas de limpieza a seguir por el personal que interviene en la fabricación del lote.

C.- PROCESO DE FABRICACIÓN PROPIAMENTE DICHO.

Una vez las materias primas han sido remitidas a la Zona de Preparación de Formas Inyectables, se procede a elaborar la especialidad tal como se indica a continuación:

- En el reactor a emplear se introduce la totalidad del volumen de Isonato de Isononilo
- Seguidamente se añaden el Butilhidroxitolueno, el Butilhidroxianisol y el Fenilcarbonilo agitando hasta su total disolución.
- A continuación, la solución es sometida a una filtración clarificante a través de un cartucho filtrante hidrofóbico de 1 mm de poro. El líquido obtenido sufrirá seguidamente una filtración esterilizante mediante un cartucho filtrante hidrofóbico de 0,22 mm de poro, previamente esterilizado en autoclave a 121°C durante 30 minutos. Tras esta filtración esterilizante, la solución obtenida, a través de conducciones estériles de silicona, pasa al área estéril.

- A continuación, se suspende la amoxicilina trihidrato micronizada estéril, cuyo tamaño de partícula es inferior en un 99% a 10 μm , en la solución filtrada agitando hasta la completa incorporación del principio activo.
- Finalmente se procede al envasado de la suspensión en los viales descritos, que previamente han sido esterilizados y despirogeneizados en estufa mediante calor seco a 205°C durante 1 hora y media.
- Mientras se realiza el proceso de envasado es necesario mantener una agitación suave a fin de que la suspensión sea homogénea.
- Posteriormente, los viales son tapados, capsulados y sacados de la zona estéril.
- Y son llevados a la Zona de Acondicionamiento donde son etiquetados y acondicionados convenientemente.

9. ESPECIFICACIONES Y METODOS DE CONTROL DE PRODUCTO TERMINADO

9.1 Métodos Biológicos:

- ENSAYO DE PIROGENOS PARA AMOXICIL - JM

El ensayo consiste en medir el aumento de temperatura corporal en el conejo, provocado por la inyección intravenosa de una disolución estéril de la sustancia a examinar.

Para llevar a cabo el ensayo se selecciona un nivel de inspección especial S-1, siguiendo las Military Standard 205-E, ya que se trata de un ensayo destructivo para el que se requiere material desechable de elevado coste. El número de viales a tomar se determina en función del tamaño del lote:

TAMAÑO DEL LOTE	Nº DE UNIDADES A TOMAR
De 281 a 500	3
De 501 a 1.200	5
De 1.201 a 3.200	5
De 3.201 a 10.000	5
De 10.001 a 35.000	5

Selección de los animales. Emplear conejos adultos, machos o hembras, en buen estado de salud, cuya masa no sea inferior a 1,5 kg, alimentados siguiendo un régimen completo, equilibrado y sin antibióticos, y que no hayan experimentado pérdida de masa en la semana anterior al ensayo. No deben utilizarse conejos que hayan sido utilizados previamente para:

- a) otro ensayo de pirógenos que diera resultado negativo, y que se haya realizado con menos de tres días de anterioridad.
- b) otro ensayo de pirógenos, llevado a cabo con menos de tres semanas de anterioridad, en el que la sustancia no satisficiera el ensayo.

Método de determinación

Alojamiento de los animales. Estabular los conejos individualmente en una zona tranquila con una temperatura uniforme apropiada. Privarles de alimento desde la noche anterior al ensayo y hasta el final del mismo; a lo largo del ensayo se les priva también de agua. El ensayo se realiza en una habitación sin ruidos donde no exista el riesgo de perturbaciones que puedan excitar a los animales y cuya temperatura ambiente no se desvíe más de 3 °C de la del alojamiento habitual de los conejos o de la habitación en donde han estado durante al menos las 18 h anteriores al ensayo.

Equipo. Material de vidrio, jeringas y agujas. Lavar cuidadosamente todo el material de vidrio, las jeringas y las agujas con agua para preparaciones inyectables y esterilizar en una estufa de aire caliente a 250 °C durante 30 minutos ó a 200 °C durante 1 hora.

Dispositivo de sujeción. Colocar los conejos cuya temperatura se va a medir mediante una sonda eléctrica en cajas provistas de un dispositivo que mantiene el animal sujeto por la nuca con la ayuda de un collar que le ajusta holgadamente. Este dispositivo, al dejar libre el resto del cuerpo del conejo, le permite mantener una postura normal. Los animales no deben sujetarse con correas o dispositivos análogos que pudieran causarles algún daño. Disponer los animales en cajas al menos 1 h antes del ensayo, debiendo permanecer en ellas hasta que finalice éste.

Termómetros. Emplear un termómetro o un dispositivo eléctrico capaz de medir la temperatura con una precisión de 0,1 °C. Introducirlo en el recto del conejo a unos 5 cm de profundidad, debiendo ser constante la profundidad para todos los conejos en cualquier ensayo. Si se trata de un dispositivo eléctrico, puede mantenerse en esta posición durante todo el ensayo.

Ensayo preliminar. Tras la selección de los animales, de uno a tres días antes de ensayar el producto, tratar los animales que no hayan sido utilizados durante las dos últimas semanas con una inyección intravenosa de 10 mL por kilogramo de masa corporal de una disolución apirogénica de cloruro de sodio a 9 g/l, calentada aproximadamente a 38,5°C. Registrar la temperatura de cada conejo, empezando por lo menos 90 min antes de la inyección y continuando durante 3 h más. El animal que presente una variación de temperatura superior a 0,6 °C no debe emplearse para el ensayo principal.

Ensayo definitivo. Llevar a cabo el ensayo sobre un grupo de 3 conejos.

Calentar las preparaciones problema hasta alcanzar aproximadamente 38,5°C antes de la inyección. Diluir la muestra a examinar en una solución apirógena de cloruro de sodio a 9 g/l o cualquier otro líquido prescrito. Inyectar lentamente la disolución en la vena marginal de la oreja del conejo, durante un tiempo que no sobrepase los 4 minutos.

La temperatura inicial de cada conejo es la media de dos valores medidos con un intervalo de 30 minutos en los 40 minutos anteriores a la inyección del producto a examinar; la temperatura máxima es la temperatura más alta registrada para ese mismo conejo en las 3 horas siguientes a la inyección. Medir la temperatura de cada conejo a intervalos regulares de 30 minutos como máximo, comenzando al menos 90 minutos antes de la inyección del producto a examinar y durante las 3 h que la siguen. La respuesta del animal está definida por la diferencia entre la temperatura máxima y la temperatura inicial media de cada conejo. Cuando esta diferencia es negativa, el resultado se toma como cero.

Los conejos que muestran una variación de temperatura que sobrepasa 0,2 °C entre dos lecturas sucesivas de las efectuadas para la determinación de la temperatura inicial se desechan. Tampoco se utilizan aquellos conejos cuyas temperaturas iniciales se desvían en más de 1 °C con respecto a los restantes animales. Asimismo ha de desecharse todo conejo que tenga una temperatura inicial superior a 39,8°C o inferior a 38,0 °C.

Una vez realizado el ensayo en el primer grupo de tres conejos, repetir si es necesario en otros grupos de tres animales hasta un total de cuatro grupos, según los resultados obtenidos. La sustancia satisface el ensayo si la suma de las respuestas del primer grupo es inferior al valor indicado en la segunda columna de la tabla. Si la suma de las respuestas es superior a este valor pero es inferior

al valor indicado en la tercera columna de la tabla, se repite el ensayo como ya se indicó anteriormente. Si la suma de las respuestas es superior al valor dado en la tercera columna de la tabla, la sustancia no satisface el ensayo.

Excluir permanentemente los conejos que en un ensayo de pirógenos hayan dado una elevación media de la temperatura mayor de 1,2 °C.

N° conejos	El producto satisface el ensayo si la suma de respuestas no rebasa:	El producto no satisface el ensayo si la suma de respuestas rebasa:
3	1,15°C	2,65°C
6	2,80°C	4,30°C
9	4,45°C	5,95°C
12	6,60°C	6,60°C

(Real Farmacopea Española, 1ª Edición; British Pharmacopoeia, 1993; U.S.Pharmacopoeia 23, National Formulary 18, 1995)

9.2 Método Microbiológico:

Con el fin de determinar la esterilidad de cada lote se utiliza el Método de Filtración por Membrana que se lleva a cabo en una cabina de flujo laminar estéril.

El método utiliza filtros de membrana de 0,22 µm de tamaño de poro y 47 mm de diámetro con borde hidrofóbico. Los filtros se colocan en los aparatos de filtración y el conjunto se esteriliza en autoclave a 121°C durante 20 minutos.

Para llevar a cabo el ensayo se toman aleatoriamente 20 viales (para lotes mayores de 500 unidades). Por cada medio de cultivo, en el caso de viales de 100 mL, se ha de tomar el 10 % del contenido del vial, y para viales de 250 mL, se toma el 10 % con un mínimo de 50 mL. Estos mL se transfieren asépticamente

al aparato de filtración esterilizado. A continuación, se filtran con la ayuda de vacío. Una vez filtrada la muestra, el filtro se lava sucesivamente con 3 porciones de agua de peptona estéril, de 100 mL cada una.

Finalmente, y usando pinzas flameadas el filtro de membrana se extrae y se corta con la ayuda de unas tijeras, que también han sido previamente flameadas. Una de las mitades de la membrana se introduce en un recipiente que contiene aproximadamente 100 mL de caldo tioglicolato y se deja incubar durante 14 días a 30-35°C para determinar un posible crecimiento bacteriano.

La otra mitad de la membrana se coloca en otro recipiente con 100 mL de caldo de triptona y soja y se deja incubar durante 14 días también a 25°C para determinar un posible crecimiento fúngico.

Después del período de incubación el lote se considera estéril si no puede observarse crecimiento en ninguno de los medios. Si en alguno de los medios existe contaminación el producto no satisface el ensayo de esterilidad, a menos que se demuestre que la contaminación es ajena al mismo. Para ello se repite el ensayo tomando el mismo número de muestras que las utilizadas para la realización del primer ensayo. Si no existe ninguna manifestación de contaminación microbiana el producto satisface el ensayo de esterilidad. Si se produce contaminación en alguno de estos medios de la primera repetición del ensayo aislar e identificar los contaminantes bacterianos y compararlos con los del primer ensayo. Si los contaminantes no pueden ser diferenciados fácilmente el producto examinado no satisface el ensayo de esterilidad. Si los contaminantes se pueden diferenciar fácilmente, se puede efectuar una segunda repetición del ensayo.

Para realizar la segunda repetición del ensayo tomar un número de muestras doble del utilizado para la realización del primer ensayo de esterilidad, tomando la misma cantidad de mL de cada vial que en el primer ensayo.

Si no se produce ninguna manifestación de contaminación microbiana el producto se considera estéril. Si se produce crecimiento microbiano en la segunda repetición del ensayo, el producto no satisface las exigencias del ensayo de esterilidad.

(Pharmacopée Européenne 2^{ème} Edition, 1986; British Pharmacopoeia, 1.988; British Pharmacopoeia (Veterinary), 1.985; U.S. Pharmacopoeia XXII, 1.990)

9.3 Métodos Químicos: No aplica

9.4 Métodos físicos:

Descripción Suspensión de color blanco-crema, homogénea al agitar y que resuspende fácilmente.

Densidad 0,970 - 1,020 g/ml

9.5 Métodos Físico-químico:

IDENTIFICACIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

IDENTIFICACIÓN DE AMOXICILINA TRIHIDRATO

Tomar 5,0 ml de **AMOXICIL - JM** y depositarlos en un tubo de centrífuga de 50 ml. Adicionar 15 ml de éter etílico, mezclar y centrifugar. Lavar el residuo con 2 porciones de éter etílico, centrifugando después de cada lavado. Secar el residuo

en corriente de aire. El residuo cumple las reacciones de identificación de la Amoxicilina:

Realizar una cromatografía en capa fina, según los siguientes parámetros:

- Fase estacionaria: Placa recubierta de gel de sílice.
- Solución problema: Pesar 25 mg del residuo y disolverlos en 10 ml de solución de bicarbonato de sodio al 4,2 % p/v.
- Solución patrón (a): Disolver 25 mg de Amoxicilina Trihidrato patrón en 10 ml de solución de bicarbonato de sodio al 4,2 % p/v.
- Solución patrón (b): Disolver 25 mg de Amoxicilina Trihidrato patrón y 25 mg de Ampicilina Trihidrato patrón en 10 ml de solución de Bicarbonato de Sodio al 4,2 % p/v.
- Fase móvil: Mezcla de 10 volúmenes de acetona y de 90 volúmenes de una solución de Acetato de Amonio al 15,4 % p/v, en la que el pH ha sido previamente ajustado a 5,0 con ácido acético glacial.
- Cantidad de muestra a incubar: 1 ml de cada solución.
- Revelador: Vapores de yodo.
- Resultados: Dejar desarrollar la cromatografía durante un recorrido de 15 cm. Dejar secar la placa y exponerla a los vapores de yodo hasta la aparición de las manchas. La mancha principal del cromatograma obtenido con la solución problema es parecida en cuanto a posición, coloración y dimensiones a la mancha principal del cromatograma obtenido con la solución patrón (a). La identificación no será válida si el cromatograma obtenido con la solución patrón (b) no presenta 2 manchas netamente separadas. El Rf de la amoxicilina es de 0,740, mientras que el de la ampicilina es de 0,873.
- Suspender aproximadamente 20 mg del residuo en 1 ml de agua y adicionar 2 ml de reactivo de Ácido Sulfúrico y Formaldehído (Mezclar 2 ml de Formaldehído con 100 ml de Ácido sulfúrico). Mezclar el contenido del tubo girándolo; la solución es prácticamente incolora. Sumergir el tubo en un baño-maría durante 1 minuto. Se desarrolla una coloración amarillo oscuro.

DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE AMOXICILINA TRIHIDRATO

La cantidad de amoxicilina debe encontrarse entre un 90 y 110 % de la declarada en la etiqueta.

Método cromatográfico.

Es el método empleado para el control de los lotes elaborados.

La cuantificación de la Amoxicilina (Trihidrato) en la especialidad **AMOXICIL - JM**, se realiza por cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Para ello, se utiliza la instrumentación y parámetros siguientes:

- Cromatógrafo: Perkin Elmer modelo LC 1020 Plus.
- Detector: Perkin Elmer Photo Diode Array, modelo LC 235 C, 210 nm.
- Fase estacionaria: Columna Spherisorb ODS, de 25 cm de longitud por 0,46 cm de diámetro interno, empaquetada con partículas esféricas de 5 mm de diámetro.
- Fase móvil: Mezcla de Acetonitrilo: Metanol: KH_2PO_4 0,01 M (22:27:51). (Preparación solución 0,01 M KH_2PO_4 : Pesar 1,360 g de KH_2PO_4 por litro de agua para cromatografía. Ajustar el pH a 4,5 utilizando ácido fosfórico diluido).
- Flujo: 1,0 ml/min.
- Volumen a inyectar: 20 ml.
- Preparación de la solución patrón: Al utilizar un patrón de Amoxicilina Trihidrato debemos calcular la cantidad que debemos pesar para que el contenido en amoxicilina sea de 100,0 mg. Este cálculo se realiza con la siguiente fórmula:

$$\text{mg amoxicilina trihidrato} = 100 \text{ mg base} \times \frac{419,4}{365,4} = 114,77 \text{ mg}$$

Donde:

419,4/365,4 es la relación de los pesos moleculares de Amoxicilina Trihidrato y base respectivamente.

Por lo tanto, debemos pesar de forma exacta aproximadamente 115,0 mg de Amoxicilina Trihidrato.

Se pesan exactamente alrededor de 115,0 mg de Amoxicilina Trihidrato patrón y se introducen en un matraz aforado de 100 ml, disolviendo y enrasando hasta volumen con agua. De esta solución inicial, se toman 2,0 ml y se llevan hasta 50,0 ml con agua. La solución obtenida, que contiene 40 $\mu\text{g/ml}$ de Amoxicilina Trihidrato, se filtra a través de un filtro de 0,45 μm de diámetro de poro, y se inyecta en el cromatógrafo.

- Solución problema: Pesar de forma exacta aproximadamente 0,700 g de AMOXICIL - JM Suspensión Inyectable en un tubo de centrífuga de 50 ml. Adicionar 15 ml de éter de petróleo saturado de Amoxicilina Trihidrato, mezclar y centrifugar. Lavar el residuo con 2 porciones más de éter de petróleo saturado de Amoxicilina Trihidrato, centrifugando después de cada lavado. Secar el residuo en corriente de aire.

Trasvasar el residuo cuantitativamente a un matraz aforado de 100 ml, disolver y enrasar hasta volumen con agua. De esta solución inicial, tomar 2,0 ml y llevar hasta 50,0 ml con agua. La solución obtenida, que contiene aproximadamente 40 $\mu\text{g/ml}$ de Amoxicilina Trihidrato, se filtra a través de un filtro de 0,45 μm de diámetro de poro, y se inyecta en el cromatógrafo.

- Tiempo de retención: En estas condiciones, el tiempo de retención para la Amoxicilina Trihidrato es de 2,2 minutos aproximadamente.

- Cuantificación: Se realiza por comparación de las áreas bajo la curva de Amoxicilina Trihidrato, obtenidas en los cromatogramas de Amoxicilina Trihidrato patrón y el problema de AMOXICIL - JM
- La cuantificación de la amoxicilina en el problema, se realiza según la fórmula:

$$C_{\text{amoxicilina}} (\text{mg} / \text{ml}) = \frac{AUC_{\text{problema}}}{AUC_{\text{patrón}}} \times C_{\text{st}} (\text{mg} / \text{ml}) \times \frac{P \times R}{115} \times \frac{2500 \times d}{P}$$

DONDE:

- C st, es la concentración final de la solución patrón de Amoxicilina, expresada en mg/ml. En nuestro caso, 0,04 mg/ml.
- P, es el peso de AMOXICIL - JM expresado en g, tomado en la dilución del problema.
- P, es el peso de Amoxicilina Trihidrato patrón, expresado en mg.
- R, es la riqueza de la Amoxicilina Trihidrato patrón, en este caso 99,8 % (0,998 mg/mg).
- PxR/115, es un factor de corrección de la concentración del patrón.
- 2500 x d / P, es el factor de dilución del problema.
- La concentración de Amoxicilina, será conforme si se mantiene entre el 95 y el 105 % del valor teórico expresado en la fórmula real de fabricación: 150 mg/ml.

10. FORMA DE PRESENTACION Y CANTIDAD DE PRODUCTO

Vial 10 mL, 20 mL, 50 mL, 100 mL y 250 mL

11. ESPECIFICACIONES Y CONTROL DE ENVASES

11.1 Características del envase:

El envase que contiene la Suspensión Inyectable es de vidrio tratado color ámbar y clase hidrolítica II.

El material de acondicionado presenta toda la información referente al producto: fecha de fabricación y caducidad, número de lote, número de registro, así como el nombre y dirección de la empresa fabricante, garantizándose así el cumplimiento de todos los requisitos de calidad del producto.

11.2 Sistema de inviolabilidad

El vial se cierra con tapón de Bromobutilo, elástico, opaco. Son homogéneos y prácticamente exentos de rebabas y de inclusiones accidentales (por ejemplo, fibras, partículas extrañas, residuos de goma) y, sobre éste, para cerrar el conjunto se coloca una cápsula de aluminio con flip off.

11.3 Control de calidad de envases

Todos los viales pasan por control de calidad utilizando la norma MILITAR ESTANDAR en consideración a las especificaciones de volumen, etc. Específicas de los mismos.

12. PERIODO DE VALIDEZ (Vencimiento del lote)

Periodo de validez del medicamento veterinario acondicionado para su venta: 2 años y 6 meses a partir de la fecha de fabricación.

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

AMOXICIL - JM es una especialidad genérica y por lo tanto no se han realizado estudios de eficacia con este producto, pero hay estudios realizados

por diferentes investigadores que demuestran la eficacia de la amoxicilina en el campo y ha sido resumido a continuación.

En infecciones experimentales en ratones, Acred et al. (1971) (BYWATER, R.J.; 1982) demostraron que la actividad de la amoxicilina era mucho mayor que la de la ampicilina. Demostraron también que in vivo la amoxicilina tiene un efecto bactericida más rápido y completo que la ampicilina contra ciertos bacilos Gram negativos y que los niveles sanguíneos de los dos compuestos eran similares.

Ensayos clínicos en perros, gatos y animales de granja han demostrado un alto nivel de actividad de la amoxicilina frente a las siguientes infecciones (BYWATER, R. J., 1982)

Se ha demostrado que algunos bacilos Gram negativos (incluyendo *Escherichia coli*) son destruidos más rápidamente por la amoxicilina, y que infecciones experimentales responden a la amoxicilina más rápidamente que a la ampicilina (Hunter et al., 1973; Comber et al., 1975) (ARCHIMBAULT, P. et BOUTIER, C.; 1981).

La concentración mínima inhibitoria para la amoxicilina (CMI) frente a *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus* ha sido evaluada como inferior a 0,1 mg/ml; para *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* y *Salmonella* spp es inferior a 10 mg/ml, mientras que es aproximadamente de 0,5 mg/ml para *Haemophilus* spp y *Neisseria gonorrhoeae* (CARLI et al., 1981).

Estos valores son coincidentes a los recogidos por YEOMAN, G. H. (1977)

La amoxicilina inhibe la multiplicación de cerca del 65 % de las cepas de enterococos a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, mientras que sólo han sido aisladas cepas de *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Pseudomonas* resistentes a concentraciones de 250 mg del antibiótico/ml ó superiores (Wade, 1977; Meyer et al., 1977; Brander et al., 1977; Goodman et al., 1975; Neu et al., 1970; Sutherland et al., 1971; Sutherland et al., 1972; Bodey et al., 1972; Croydon et al., 1971; Handsfield et al., 1961; Bruschi et al., 1974) (CARLI, S. et al.; 1981).

14. INDICACIONES DE USO Y CATEGORIA DE COMERCIALIZACIÓN

14.1 Principales o complementarias

Infecciones causadas por gérmenes sensibles localizados en el tracto digestivo, respiratorio, urogenital, piel y tejidos blandos, así como complicaciones bacterianas sensibles a la amoxicilina en enfermedades que lo requieran.

14.2 para productos antimicrobianos y antiparasitarios especificar los agentes etiológicos susceptibles

Bacterias Gram positivas: *Actinomyces spp*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp*, *Corynebacterium spp*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*.

Bacterias Gram negativas: *Actinobacillus spp*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium spp*, *Haemophilus spp*, *Moraxella spp*, *Pasteurella spp*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella spp*.

Además de: *Leptospira spp*.

Siempre que se trate de cepas no productoras de penicilinas. La mayoría de las cepas de *Klebsiella* y *Enterobacter* son resistentes así como casi todas las *Pseudomonas*

RESISTENCIAS

Algunos microorganismos se hacen resistentes mediante la producción de beta-lactamasas, las cuales rompen el anillo beta-lactámico de la amoxicilina, haciéndola inactiva.

14.3 Especies animales y categorías a las que se destina, uso específico en instalaciones, Equipos, u otros.

Bovinos, Ovinos, Porcinos, Caninos y Felinos.

14.4 Categorización Oficial: (libre venta, venta bajo receta médica, controlada y Restringida u otros tipos de venta).

Venta con receta médico veterinaria.

15. VIA DE APLICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACION O UTILIZACION DEL PRODUCTO. (Parenteral, oral, instalaciones, equipos, instrumentales u otras).

Intramuscular o subcutánea.

16. PRODUCTOS DE PREPARACION EXTEMPORANEA

16.1 Preparación del producto para su correcto (Pre mezclas, soluciones, pree mulsiones, suspensiones u otras).

Agitar antes de usar.

16.2 Periodo de validez después de su reconstitución avalada por estudios de estabilidad:

Una vez el envase abierto el periodo de validez es de 28 días.

16.3 Cuando el producto sea para administrarse en raciones o en el agua de bebida (deberá indicarse su estabilidad, compatibilidad y/o tiempo de permanencia eficaz en la mezcla o en la solución)

No aplica la suspensión esta lista para usarse y no necesita reconstitución.

17. DOSIFICACION

Indicar la o las cantidades del o de los principios activos expresadas en unidades de peso, volumen y/o UI por Kg de peso vivo de acuerdo a su indicación de uso para las diferentes especies y edades.

Bovinos, ovinos, porcinos, caninos y felinos. Administrar 0,33 – 0,66 ml de AMOXICIL - JM 10 Kg p.v./día. Se recomienda no alargar el tratamiento más de 5 – 7 días. Si no se aprecia mejoría en las primeras 48 horas, reconsiderar el diagnóstico. Se puede aumentar la dosis y/o su frecuencia según criterio veterinario. Administrar por vía intramuscular o subcutánea.

17.1 Indicar la o las dosis del producto de acuerdo a su indicación de uso por peso vivo según especies y edad.

17.2 Bovinos, ovinos, porcinos, caninos y felinos. Administrar 0,33 – 0,66 ml de A AMOXICIL - JM /10 Kg p.v./día. Se recomienda no alargar el tratamiento más de 5 – 7 días. Si no se aprecia mejoría en las primeras 48 horas, reconsiderar el diagnóstico. Se puede aumentar la dosis y/o su frecuencia según criterio veterinario. Administrar por vía intramuscular o subcutánea.

17.3 17.2 Intervalo entre dosis

Cada 24 horas

17.4 Duración del tratamiento

5 – 7 días o según criterio medico veterinario

18. ESTUDIOS DE SEGURIDAD

Estudios científicos que garanticen la eficacia, estabilidad, y calidad del producto a registrar, desarrollados por el fabricante. Deben de incluir los antecedentes bibliográficos de seguridad e inocuidad.

El período de caducidad propuesto es de **2 años y 6 meses**, en las condiciones definidas de almacenamiento.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

AMOXICIL - JM

Suspensión Inyectable



LABORATORIO JAOLAB S.A. DE C.V.

La fórmula para 1 mL de **AMOXICIL - JM** es la siguiente:

- Amoxicilina (Trihidrato) 150.0 mg
- Butil Hidroxitolueno (E 321) 1.0 mg
- Butil Hidroxianisol (E 320) 0.08 mg
- Fenilcarbinol 10.0 mg
- Isononanoato de Isononilo c.s.p. 1.0 mL

▪ Nombre y Número de lotes a prueba

LOTE H0818-01	
Fecha de fabricación	Agosto de 2019
Tamaño del lote	100 L
Presentaciones	50 y 100 ml
LOTE H0818-02	
Fecha de fabricación	Agosto de 2019
Tamaño del lote	100 L
Presentaciones	10 y 100 ml
LOTE H0818-03	
Fecha de fabricación	Agosto de 2019
Tamaño del lote	100 L
Presentaciones	20 y 100 ml

CONDICIONES DE CONSERVACION

Las condiciones de conservación que fueron probadas son las siguientes:

- Condiciones de estabilidad a largo plazo: Temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, Humedad relativa de (HR) $65 \pm 5\%$ durante 30 meses
- Condiciones de estabilidad acelerada: Temperatura de $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, Humedad relativa de (HR) $75 \pm 5\%$ durante 6 meses (Condiciones intermedias)

Condiciones de estantería

Durante el estudio en tiempo real, se reportó el análisis encontrado a los 30 meses después de la fabricación.

Controles

Descripción. Suspensión de color blanco-crema, homogénea al agitar y que resuspende fácilmente

Densidad. 0.970 – 1.020 g/mL

Determinación cuantitativa del principio activo:

AMOXICILINA 90 – 110 %

Características del envase

Características del envase. El envase que contiene la Suspensión Inyectable es de vidrio tratado color ámbar y clase hidrolítica II.

Sistema de inviolabilidad. El vial se cierra con tapón de bromobutilo y, sobre éste, para cerrar el conjunto se coloca una cápsula de aluminio.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD**TEMPERATURA DE 30°C ± 2°C, HR = 65% ± 5 %****(30 MESES)**

**AMOXICIL - JM, Suspensión Inyectable
LABORATORIO JAOLAB S.A. DE C.V.**

PRODUCTO: AMOXICIL - JM Suspensión Inyectable

FORMULA: Amoxicilina (trihidrato) 150.0 mg, Excipiente c.s.p. 1 mL

TAMAÑO DE LOTE: 100 L en vial de vidrio tratado tipo II

FABRICADO POR: Laboratorio JAOLAB S.A. De C.V.

FORMA FARMACEUTICA: Suspensión Inyectable

LOTE: H0818-01

FAB.: 08/18

TIPO DE ENVASE: vial de vidrio ámbar tratado tipo II

CONDICIONES DEL ESTUDIO: Temperatura 30°C ± 2°C Humedad relativa: 65% ± 5%

El ensayo a largo plazo fue realizado sobre tres lotes de **AMOXICIL - JM** con las siguientes condiciones: 30 ± 2 °C de temperatura y 65 ± 5% de humedad relativa. Bajo estas condiciones, las muestras fueron analizadas cada seis meses durante dos años y medio.

Pruebas	Especificación	T₀ meses	T₆ meses	T₁₂ meses	T₁₈ meses	T₂₄ meses	T₃₀ meses
Descripción	Suspensión de color blanco-crema, homogénea al agitar y que resuspende fácilmente.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Densidad	0,970 y 1,020 g/mL	0.999 g/mL	0.985 g/mL	0.992 g/mL	0.999 g/mL	0.100 g/mL	0.101 g/mL
Ensayo	90 – 110 %	100.2%	99.85%	99.73%	99.26%	99.03%	98.85%
Esterilidad	Estéril	Estéril	-	-	-	-	Estéril

Observaciones: De acuerdo a los datos obtenidos en el estudio de estabilidad a condiciones normales: 30°C ± 2°C y una humedad relativa de 65% ± 5%, la Suspensión Inyectable de **AMOXICIL - JM** se encontró dentro de las especificaciones establecidas para la especialidad al final del estudio.

AMOXICIL - JM, Suspensión Inyectable
LABORATORIO JAOLAB S.A. DE C.V.

PRODUCTO: AMOXICIL - JM Suspensión Inyectable

FORMULA: Amoxicilina (trihidrato) 150.0 mg, Excipiente c.s.p. 1 mL

TAMAÑO DE LOTE: 100 L en vial de vidrio tratado tipo II

FABRICADO POR: LABORATORIO JAOLAB S.A. DE C.V.

FORMA FARMACEUTICA: Suspensión Inyectable

LOTE: H0818-02

FAB.: 08/2018

TIPO DE ENVASE: vial de vidrio ámbar tratado tipo II

CONDICIONES DEL ESTUDIO: Temperatura 30°C ± 2°C Humedad relativa: 65% ± 5%

El ensayo a largo plazo fue realizado sobre tres lotes de **AMOXICIL - JM** con las siguientes condiciones: 30 ± 2 °C de temperatura y 65 ± 5% de humedad relativa. Bajo estas condiciones, las muestras fueron analizadas cada seis meses durante dos años y medio.

Pruebas	Especificación	T ₀ meses	T ₆ meses	T ₁₂ meses	T ₁₈ meses	T ₂₄ meses	T ₃₀ meses
Descripción	Suspensión de color blanco-crema, homogénea al agitar y que resuspende fácilmente.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Densidad	0,970 y 1,020 g/mL	0.999 g/mL	0.998 g/mL	0.996 g/mL	0.994 g/mL	0.995 g/mL	0.998 g/mL
Ensayo	90 – 110 %	101.6%	100.65 %	99.90 %	99.30 %	98.95 %	98.45 %
Esterilidad	Estéril	Estéril	-	-	-	-	Estéril

Observaciones: De acuerdo a los datos obtenidos en el estudio de estabilidad a condiciones normales: 30°C ± 2°C y una humedad relativa de 65% ± 5%, la Suspensión Inyectable de **AMOXICIL - JM** se encontró dentro de las especificaciones establecidas para la especialidad al final del estudio

AMOXICIL – JM, Suspensión Inyectable
LABORATORIO JAOLAB S.A. DE C.V.

PRODUCTO: AMOXICIL - JM, Suspensión Inyectable

FORMULA: Amoxicilina (trihidrato) 150.0 mg, Excipiente c.s.p. 1 mL

TAMAÑO DE LOTE: 100 L en vial de vidrio tratado tipo II

FABRICADO POR: LABORATORIO JAOLAB S.A. DE C.V.

FORMA FARMACEUTICA: Suspensión Inyectable

LOTE: H0818-3

FAB.: 08/2018

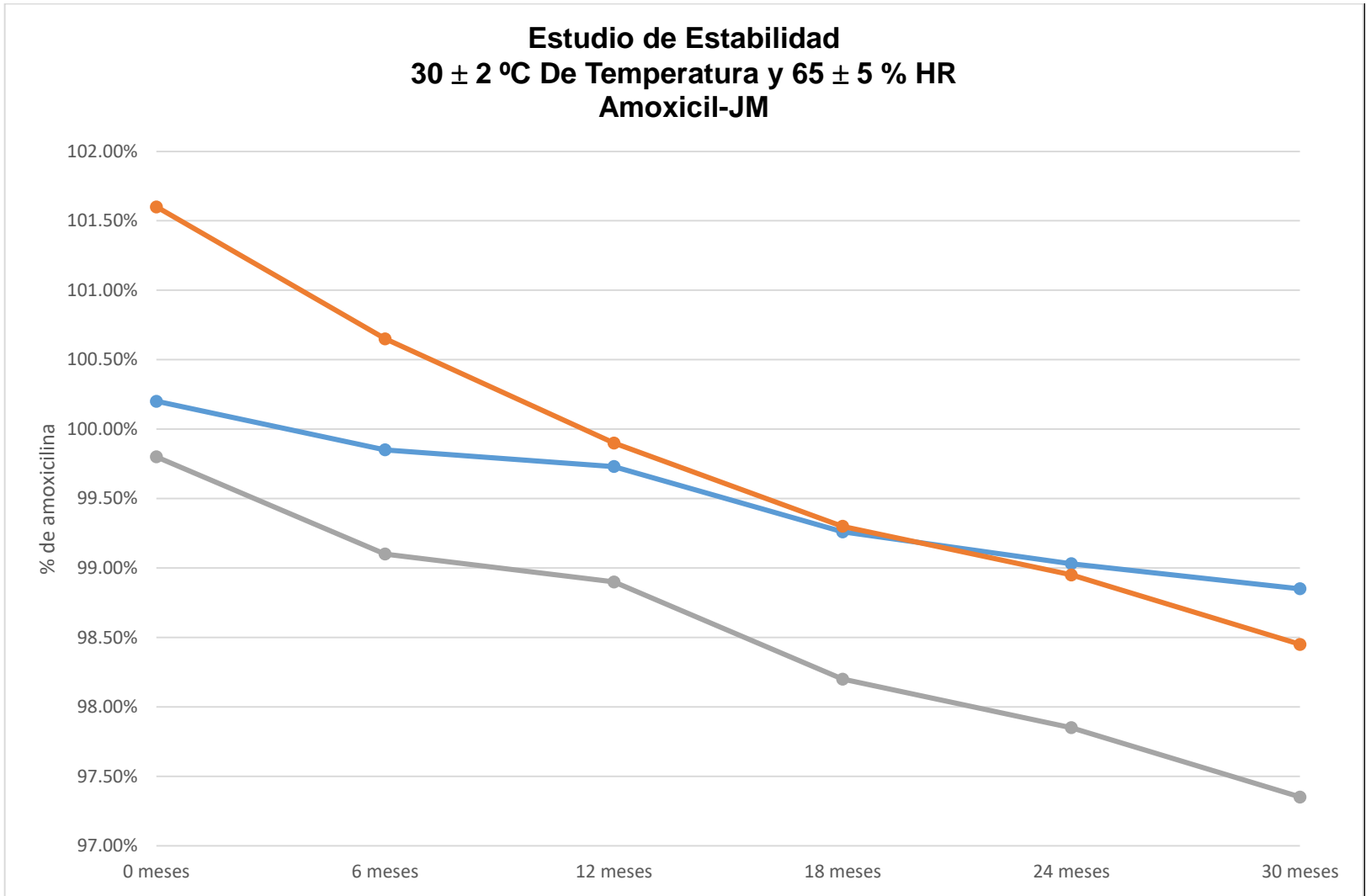
TIPO DE ENVASE: vial de vidrio ámbar tratado tipo II

CONDICIONES DEL ESTUDIO: Temperatura 30°C ± 2°C Humedad relativa: 65% ± 5%

El ensayo a largo plazo fue realizado sobre tres lotes de **AMOXICIL - JM** con las siguientes condiciones: 30 ± 2 °C de temperatura y 65 ± 5% de humedad relativa. Bajo estas condiciones, las muestras fueron analizadas cada seis meses durante dos años y medio

Pruebas	Especificación	T₀ meses	T₆ meses	T₁₂ meses	T₁₈ meses	T₂₄ meses	T₃₀ meses
Descripción	Suspensión de color blanco-crema, homogénea al agitar y que resuspende fácilmente.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Densidad	0,970 y 1,020 g/mL	0.998 g/mL	0.996 g/mL	0.998 g/mL	0.999 g/mL	0.996 g/mL	0.995 g/mL
Ensayo	90 – 110 %	99.8 %	99.1 %	98.9 %	98.20 %	97.85 %	97.35 %
Esterilidad	Estéril	Estéril	-	-	-	-	Estéril

Observaciones: De acuerdo a los datos obtenidos en el estudio de estabilidad a condiciones normales: 30°C ± 2°C y una humedad relativa de 65% ± 5%, la Suspensión Inyectable de **AMOXICIL - JM** se encontró dentro de las especificaciones establecidas para la especialidad al final del estudio.



ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA

40 °C ± 2 °C / 75 % RH ± 5 % RH

6 MESES

Lote: H0818-01

Fecha de fabricación: agosto 2018

Condiciones: 40 °C ± 2 °C / 75 % RH ± 5 % RH

Pruebas	Especificación	T ₀ meses	T ₃ meses	T ₆ meses
Descripción	Suspensión de color blanco-crema, homogénea al agitar y que resuspende fácilmente.	Conforme	Conforme	conforme
Densidad	0,970 y 1,020 g/mL	0.998 g/mL	0.996 g/mL	0.995 g/mL
Ensayo	90 – 110 %	100.2%	99.10%	98.4%
Esterilidad	Estéril	Estéril	-	Estéril

Lote: H0818-02

Fecha de fabricación: agosto 2018

Condiciones: 40 °C ± 2 °C / 75 % RH ± 5 % RH

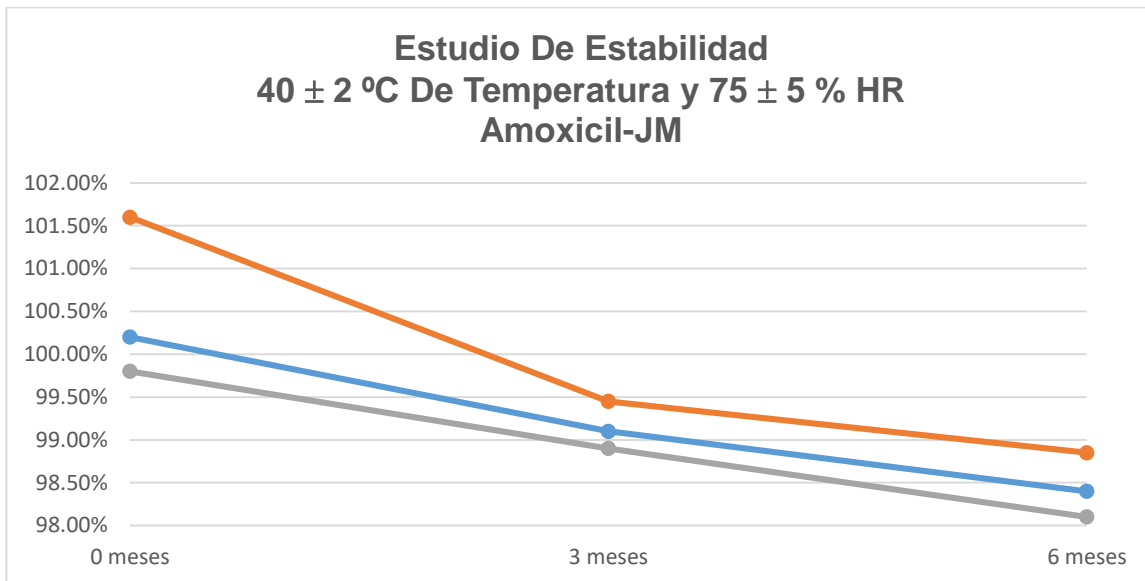
Pruebas	Especificación	T ₀ meses	T ₃ meses	T ₆ meses
Descripción	Suspensión de color blanco-crema, homogénea al agitar y que resuspende fácilmente.	Conforme	Conforme	Conforme
Densidad (g/mL)	0,970 y 1,020 g/mL	0.999 g/mL	0.997 g/mL	0.996 g/mL
Ensayo	90 – 110 %	101.60%	99.45 %	98.85 %
Esterilidad	Estéril	Estéril	-	Estéril

Lote: H0818-03

Fecha de fabricación: agosto 2018

Condiciones: 40 °C ± 2 °C / 75 % RH ± 5 % RH

Pruebas	Especificación	T₀ meses	T₃ meses	T₆ meses
Descripción	Suspensión de color blanco-crema, homogénea al agitar y que resuspende fácilmente.	Conforme	Conforme	Conforme
Densidad	0,970 y 1,020 g/mL	0.998 g/mL	0.996 g/mL	0.995 g/mL
Ensayo	90 – 110 %	99.80 %	98.90 %	98.10 %
Esterilidad	Estéril	Estéril	-	Estéril



CONCLUSIONES DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Los ensayos efectuados demuestran que las características físicas de la especialidad se mantienen dentro de los límites tolerados durante 2 años y medio. Asimismo, la concentración del principio activo se mantiene por encima del 95 % del valor declarado durante todo el ensayo de conservación.

Por las razones mencionadas anteriormente se propone para la especialidad un período de validez de **dos años y medio** que aseguran que la cantidad de principio activo que permanece inalterado se mantiene por encima del 90% del valor declarado, se recomienda conservar la especialidad en un ambiente fresco, por debajo de 25 °C y al abrigo de la luz.

Firma: F. 

Lic. Héctor Javier Márquez Bonilla
Departamento de Control de Calidad
LABORATORIO JAOLAB S.A. DE C.V.

18.1. FARMACOCINÉTICA DEL PRODUCTO - BIODISPONIBILIDAD

Vías de absorción, distribución y eliminación de los principios activos o sus metabolitos

FARMACOCINETICA

La amoxicilina es una penicilina semisintética sensible a la acción de la penicilinasas y de estructura análoga a la ampicilina diferenciándose sólo por la presencia de un grupo hidroxilo en posición para en el anillo bencénico. Su espectro antibacteriano comprende a microorganismos Gram positivos y numerosos Gram negativos además de *Leptospira spp.*

Varios factores afectan a la biodisponibilidad de la amoxicilina:

1.- Forma molecular:

Sal sódica

Trihidrato

2.- Formulación

3.- Vía de administración: Oral, IM, SC, IV.

4.- Dosificación y régimen

5.- Concentración y volumen inyectado

6.- Peso/edad

7.- Especies animales

8.- Porción excretada o metabolismo

9.- Otros factores menos definidos, como inanición, masa muscular, estado patológico, etc.

ZIV, G. y NOUWS, J. (1979), determinaron las concentraciones en suero y leche de ampicilina y amoxicilina en rumiantes. Administraron las sales sódicas de amoxicilina y ampicilina por vía intravenosa e intramuscular a vacas, ovejas y cabras. En todas las especies, tras la administración i.v. ó i.m. de las sales

sódicas se alcanzó una curva concentración-tiempo en suero similar, la máxima concentración fue de 5-6 mg/ml y ocurrió a los 30 minutos después de la administración i.m. Estos mismos autores afirman que tras la administración de las formas trihidrato se obtienen curvas similares, pero las concentraciones que se alcanzan son más bajas.

Absorción

La amoxicilina después de una administración oral o parenteral es rápida y completamente absorbida. Tiene una buena difusión tisular. (CARLI, S et al. 1981).

La formulación de la amoxicilina trihidrato como suspensión oleosa hace que su absorción sea más lenta que la de la suspensión acuosa, siendo necesario la administración de 10,5 mg/Kg para alcanzar concentraciones plasmáticas comparables a las alcanzadas con 7 mg/Kg de una suspensión acuosa (Beecham Laboratories, 1975-1976).

Distribución

Las penicilinas se distribuyen por todos los tejidos y pasan a todos los líquidos del organismo. La amoxicilina se combina débilmente con la albúmina plasmática. Alcanza altas concentraciones en músculo, hígado y riñón. Se difunde poco por cerebro y médula espinal, excepto cuando las meninges están inflamadas. Atraviesa la barrera placentaria (LITTER, M. 1980; GARROD, et al., 1981; CARLI, S. y col, 1.981).

Metabolismo

La amoxicilina es parcialmente metabolizada en el organismo. Este proceso ocurre principalmente en el hígado. (LITTER, M. 1980).

Excreción

La principal vía de excreción es la vía renal, siendo su eliminación algo lenta. También se excreta por el hígado y la bilis. La eliminación por la leche es escasa (LITTER, M. 1980).

Se han observado concentraciones significativas en el intestino delgado que ponen de manifiesto una recirculación entero-hepática (PALMER, G. H. y BYWATER, R. J., 1982).

18.2 FARMACODINAMIA DEL PRODUCTO (RESUMEN)

AMOXICIL - JM es un medicamento veterinario que contiene Amoxicilina como sustancia activa.

La amoxicilina es un antibiótico bactericida de amplio espectro perteneciente al grupo de los beta-lactámicos. Es una penicilina semisintética susceptible a la acción de la penicilinasas.

Mecanismo de Acción

El mecanismo de acción de la amoxicilina es el mismo que el del resto de penicilinas. Estas actúan únicamente sobre las bacterias en crecimiento y la muerte de la bacteria se debe a una desintegración de la pared celular. Su mecanismo de acción es por inhibición de la pared celular de las bacterias durante su crecimiento, de manera que aparecen defectos en dicha pared que hacen que desaparezca la protección de la bacteria, y ésta sea osmóticamente muy sensible.

Dado que la presión osmótica en el interior de la célula es enorme, debido al defecto de la pared celular, puede penetrar líquido en el interior hasta producirse la lisis celular.

Una parte esencial de la síntesis del mucopéptido de la pared celular bacteriana es la síntesis del nucleótido de Park formado por ácido N-acetil murámico, uridina difosfato y un pentapéptido constituido por cinco aminoácidos. La síntesis del peptidoglucano tiene lugar en cinco etapas:

- Transformación del aminoácido esencial L-alanina en D-alanina por la enzima racemasa. Este aminoácido se une a otros aminoácidos para formar el pentapéptido del nucleótido de Park.
- Síntesis del nucleótido de Park por unión del pentapéptido con la N-acetilglucosamina a través del ácido láctico y la uridinadifosfato.
- Unión del péptido del ácido N-acetilmurámico con la N-acetilglucosamina por enlaces 1-4 dando lugar a la cadena de peptidoglucano. Estos procesos tienen lugar en el citoplasma celular.
- A nivel de la membrana celular se encuentra un fosfolípido portador que lleva los péptidos desde el citoplasma hasta fuera de la membrana celular.
- La unión de las cadenas lineales de peptidoglucano mediante transpeptidación da lugar a la formación de polímeros. Este proceso se realiza por la acción de la transpeptidasa. Durante el proceso se desprende D-alanina dando lugar a enlaces peptídicos cruzados a través de puentes de pentaglicina lo que produce una malla de glucopéptido, que es la molécula responsable de la rigidez de la pared bacteriana.

La amoxicilina inhibe la síntesis del peptidoglucano que forma la pared celular bacteriana impidiendo los enlaces cruzados entre las capas del mucopéptido, lo que realiza por inhibición de la enzima transpeptidasa, responsable del último

paso en la síntesis del mismo (DOMINICI, A., BERTELETTI, D., 1970; LITTER, M., 1980; GARROD, L.P, et al., 1981; HASH, J.H., 1972.

18.3 EFECTOS COLATERALES POSIBLES (Locales o generales), INCOMPATIBILIDADES Y ANTAGONISMOS FARMACOLOGICOS.

18.3.1 Contraindicaciones y limitaciones de uso (casos en que su administración puede dar lugar a efectos nocivos).

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en animales con conocida hipersensibilidad a los componentes de la formula.

EFECTOS SECUNDARIOS

- Reacciones de sensibilización cuya gravedad puede variar desde una simple urticaria hasta un shock anafiláctico.
- Reacción local en el punto de aplicación.
- Sintomatología gastrointestinal, principalmente en herbívoros.
- Suprainfecciones por gérmenes no sensibles tras su uso prolongado.
- Ocasionalmente puede producir discrasias hemáticas y colitis.

18.3.2 Precauciones que deben adoptarse antes, durante o después de su administración

Ajustar la dosis en animales con alteraciones renales.

Agítese antes de usar.

Utilizar jeringas secas y estériles.

Dar un ligero masaje en el punto de aplicación.

No administrar por vía intravenosa.

19.4 INTOXICACIÓN Y SOBREDOSIS EN LOS ANIMALES

Tiene un amplio margen de seguridad. En el caso de presentarse reacciones alérgicas intensas suspender el tratamiento y administrar corticoides y adrenalina. En los demás casos administrar tratamiento sintomático.

19.4.1 Margen de seguridad e inocuidad en la especie diana o destino.

Es conocido que las penicilinas aplicadas localmente en la piel de algunos perros causan reacciones de sensibilización, lo que normalmente ocurre en animales previamente medicados por vía sistémica con penicilinas. La reacción alérgica local es más evidente en los ojos. Se recomienda no usar penicilinas por vía tópica cuando se están administrando por vía sistémica (BOOTH, N.H. et al.).

La seguridad de la amoxicilina es común a la de las otras penicilinas, su toxicología es muy baja, excepto en animales con alergia a los beta-lactámicos. Pequeños herbívoros como los cobayas y hámsters tienen una respuesta tóxica específica a las penicilinas, incluyendo a la amoxicilina; ésta se debe a un crecimiento desorbitado de *Clostridium difficile*. La diarrea como efecto secundario es poco común en los animales (Brander et al, 1991), su incidencia es menor que con ampicilina (MARTINDALE, 31ª Edition).

19.4.2 Síntomas, conducta de emergencia y antídotos.

En general, los accidentes alérgicos son benignos (Laurence, D. R. 1973) (LITTER, M.; 1988) y ceden con la supresión del tratamiento, pudiendo agregarse en casos más o menos intensos el uso de los antihistamínicos y de corticoides. De todas formas, la amoxicilina no debe emplearse de forma indiscriminada sino con indicación precisa, cuando sea la droga de elección (LITTER, M. 1980).

19.5 INTOXICACIONES EN EL HOMBRE

La amoxicilina se emplea en el hombre para el tratamiento de infecciones causadas por gérmenes sensibles, como: actinomicosis, infecciones del tracto biliar, infecciones de tejidos blandos, bronquitis, endocarditis, gastroenteritis, gonorrea, infecciones bucales, otitis del oído medio, neumonía, alteraciones del bazo, fiebre tifoidea y paratifoidea, e infecciones del tracto urinario.

Entre los efectos secundarios derivados de su administración, encontramos la diarrea, no obstante, su incidencia es menor que con la administración de ampicilina (MARTINDALE, 31 Edition).

19.5.1 Categoría toxicológica:

No es toxico a las dosis recomendadas.

19.5.2 Se indicará tratamiento, antídoto y datos de centros toxicológicos de referencia en el país.

Este producto es de uso exclusivamente veterinario. En caso de intoxicación accidental llevar al paciente al centro de atención más cercano.

21.6 EFECTOS BIOLÓGICOS NO DESEADOS

Se declarará si el o los componentes activos en las condiciones indicadas de uso, no producen efectos adversos como los que a continuación se mencionan, debiéndose aportar la bibliografía científica al respecto

21.6.1 Carcinogénesis

No se han descrito.

21.6.2 Teratogénesis

No se han descrito.

21.6.3 Mutagénesis

No se ha descrito.

21.6.4 Resistencia a agentes patógenos

No se han descrito.

21.6.5 Discrasias sanguíneas

No se han descrito.

21.6.6 Neurotoxicidad

No se han descrito.

21.6.7 Hipersensibilidad

No utilizar en animales sensibles a los componentes de la formula.

21.6.8 Sobre la reproducción

Aparecieron anomalías en el músculo esquelético tras una administración oral a ratas. La TDLo (dosis tóxica más baja publicada) fue de 2800 mg/Kg, se administró durante los días 7-13 de embarazo. Se produjo muerte fetal y aparecieron anomalías en el músculo esquelético tras una administración oral a ratones. La TDLo (dosis tóxica más baja publicada) fue de 9100 mg/Kg, se administró durante los días 7-13 de embarazo.

21.6.9 Sobre la Flora Normal

Al ser la amoxicilina un antibiótico ampliamente utilizado en terapéutica humana, los efectos derivados de la ingesta de alimentos con restos de amoxicilina sobre la flora intestinal, serán los mismos que los derivados del uso terapéutico del

principio activo por vía oral. No obstante, si se respeta el período de supresión propuesto para la especialidad, las cantidades de amoxicilina que pueden quedar en los tejidos y leche serían prácticamente incuantificables. Además, en el establecimiento del LMR este factor ya ha sido considerado. (European, Medicine Agency. EMEA).

21.7 CONTROL SOBRE RESIDUOS MEDICAMENTOSOS

21. 7.1 Datos sobre la ingesta diaria admisible (IDA)

0–0.7 µg/kg peso (JECFA).

21.7.2 Límite máximo de residuos (LMR) en tejidos (músculo, hígado, riñón, grasa) leche, huevos y miel.

LMR para la amoxicilina (como compuesto original), ganado vacuno, ovino y porcino tejidos: 50 µg/kg; ganado bovino y leche de oveja: 4 µg/kg. (JECFA, EMEA)

21.7.3. Tiempo que debe transcurrir entre el último tratamiento y el sacrificio del animal para consumo humano.

No consumir la carne de los animales tratados hasta que no haya transcurrido un período de 14 días desde la última administración.

(The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products).

21.7.4. Tiempo que debe transcurrir entre el último tratamiento y el destino de la leche, o huevos o miel para consumo humano

No consumir la leche de los animales tratados hasta que no haya transcurrido un período de 2 días (4 ordeños) desde la última administración.

(The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products).

22. PRECAUCIONES GENERALES.

22.1 Límite máximo y mínimo de temperatura para su correcta conservación:

Almacenar el producto en lugar fresco, seco y protegido de la luz a una temperatura entre 15 °C y 30 °C.

Cualquier material o producto no usado debe ser desechado de acuerdo a las reglamentaciones nacionales.

22.2 Describir la forma adecuada de almacenamiento, transporte y destrucción del producto, así como también el método de destrucción de los envases que constituyan un factor de riesgo para la salud pública y el medio ambiente. Almacenar el producto en lugar fresco, seco y protegido de la luz a una temperatura entre 15 °C y 30 °C.

Cualquier material o producto no usado debe ser desechado de acuerdo a las reglamentaciones nacionales.

23. CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO
Precipitaciones, disociaciones, disminución o pérdida de actividad de los principios activos, frío, calor, luz, humedad, compresión en estibas o depósitos:

Conservar el producto de acuerdo a las condiciones descritas en la información Técnica del producto. Condiciones extremas de temperatura pueden hacer variar la calidad del producto.

24. ETIQUETAS Y FOLLETOS-PROYECTO DE ETIQUETA

Se adjuntan en anexo.

25. TRABAJOS CIENTIFICOS Y/O MONOGRAFIAS. Se deberán adjuntar los trabajos científicos o monografías relacionadas con el producto. Se deberá incluir la traducción del sumario y las conclusiones de dichos trabajos en idioma español.

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

Documentos anexos:

- Formato de certificado de habilitación. (ver anexo N° 5)
- Formato de guía para la elaboración de contrato de servicios profesionales entre el propietario y el regente. (ver anexo N° 11)
- Formula cuali-cuantitativa (ver anexo N° 8)
- Certificado de análisis de un lote comercial (ver anexo N° 7)
- Etiquetas y folletos – proyecto empaque secundario (ver anexo N° 10)
- Flujograma de producción (ver anexo N° 12)
- Trabajos científicos y/o monografías (ver anexo N° 9)

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

Lic. Héctor Javier Márquez Bonilla

Lic. Juan Ramón Martínez Corleto

Apoderada Legal

Regente

En la ciudad de San Salvador, a los 09 días del mes de junio de 2020.

Para presentar el ejemplo de expediente técnico se siguen todos los lineamientos descritos en la propuesta de guía del usuario para inscripción de medicamentos veterinarios y el modelo de matriz de desarrollo donde se detallan los requisitos descritos en el formulario A1 del RTCA 65.05.51:18.

Como primer paso se verificó el RTCA 65.05.51:18, acuerdo N°4 listado de sustancias de uso veterinario prohibidas y restringidas (ver anexo N°11) para dar cumplimiento al acuerdo del Estado Parte de las sustancias permitidas para su fabricación distribución y comercialización, posterior a ellos se verificó también el RTCA 65.05.51:18 acuerdo N°5 en donde los Estados Parte acuerdan adoptar el listado de medicamentos veterinarios y productos afines sujeto sujetos a registro simplificado.

Considerando los dos tipos de registro sanitario de medicamentos veterinarios y productos afines que se describen en la propuesta de guía del usuario y conforme a la naturaleza química de la sustancia elegida que corresponde a un antibiótico semisintético derivado de la penicilina el registro corresponde al tipo común de acuerdo al formulario A1 del anexo A del RTCA 65.05.51:18

El ejemplo de expediente técnico que se presenta es conforme a los requerimientos descritos por la solicitud de registro de un medicamento de uso veterinario presentada en el RTCA 65.05.51:18, tomando como referencia el modelo de matriz de desarrollo, los formatos utilizados para la documentación técnica de control de calidad, estabildades, monografía química, proyecto de etiquetado e información no están estipulados en normativas oficiales, únicamente el contenido mínimo de información que esta documentación debe contener. Los formatos internos de cada laboratorio fabricante y de análisis pueden estar sujetos a procedimientos estándar de operación o a políticas de elaboración de documentación interna de cada laboratorio.

El tiempo de validez del registro sanitario obtenido es de 5 años, a partir de la fecha en que es aprobado. Durante ese período, las estabilidades del medicamento pueden actualizarse ante la Autoridad Reguladora dependiendo del estudio que se presentó en el expediente para el registro, es decir, si se presentó una Estabilidad Acelerada bajo condiciones controladas de almacenamiento con resultados conformes, el producto tendrá un período de vida útil tentativo no mayor a dos años, el cual, podrá ampliarse si se continúa con el Estudio de Estabilidad Real en el tiempo. Si el titular del registro ha llevado a cabo estudios de Estabilidad Real, bajo condiciones normales de almacenamiento antes de llevar a cabo el registro sanitario, este puede presentar los resultados conformes del estudio a largo plazo, por lo que al producto se le asignará un período de vida útil comprobado de acuerdo a los resultados de los estudios de estabilidad real que el titular incluya en el expediente, con este ejemplo, un usuario sin experiencia puede tener una visión más clara de la estructura de un expediente de registro y de los documentos que incluye, sin embargo, siempre se deberá tomar en cuenta que toda la documentación será adaptada y aplicada a los formatos propios de los laboratorios fabricantes y de la naturaleza del medicamento veterinario a registrar.

CAPITULO VI
CONCLUSIONES

VI CONCLUSIONES

1. Los medicamentos de uso veterinario son regulados exclusivamente por la entidad regulador que en El Salvador es El Ministerio de Agricultura y Ganadería bajo el Reglamento Técnico Centro Americano 65.05.51.18.
2. Para la recolección, interpretación e inicio del trámite de inscripción de medicamentos veterinarios, debe hacerse bajo los criterios de un profesional químico farmacéutico o técnico veterinario.
3. Los errores cometidos en la interpretación de normativa por el profesional a cargo del registro son objeto de retraso para el proceso, cada observación deberá subsanarse para continuar nuevamente con el trámite de registro.
4. La vigencia del registro sanitario (certificado de libre venta) es de 5 años y por cada renovación se deberá presentar el certificado de libre venta, una muestra del producto, estándar analíto del principio activo, etiquetas, caja e inserto del producto.
5. La matriz de desarrollo permite ampliar habilidades en interpretación, recolección y competencias orientadas a la formación integral y profesional de futuros químicos farmacéuticos como miembros de un equipo multidisciplinario del área de asuntos regulatorios.
6. La propuesta de guía del usuario, toma en cuenta la secuencia lógica observada en tramites aprobados por la entidad regulatoria en El Salvador.

CAPITULO VII
RECOMENDACIONES

VII RECOMENDACIONES

1. A los estudiantes, profesionales Químico Farmacéutico o usuarios que al momento de montar un expediente técnico se realicen revisiones previas para corroborar que la información se encuentra completa.
2. Antes de iniciar la recopilación de información para la conformación del Expediente Técnico cerciorarse que la documentación se encuentre vigente y de verificar el acuerdo # 4 lista de sustancias de uso veterinario prohibidas y restringidas.
3. A los docentes de la carrera de Química y Farmacia continuar desarrollando trabajos de investigación orientados a la actualización de la propuesta de guía del usuario tomando en cuenta las nuevas versiones que puedan salir del RTCA 65.05.51:18.
4. Capacitar a nivel laboral y académico a aquellos profesionales y estudiantes acerca de las áreas de asuntos regulatorios, implementando diplomados, maestrías o especialización en temas relacionados a procesos regulatorios en base a las actualizaciones de la normativa internacional ya que se encuentra deficientes, siendo esta una de las áreas de mayor peso en la industria farmacéutica.
5. A las asignaturas de la carrera de química y farmacia que se encargan en impartir temas de legislación farmacéutica en las diferentes Universidades de El Salvador, que amplíen la temática de registro puesto que durante el trabajo de investigación se detectaron muchas deficiencias y obstáculos en la interpretación de la normativa

6. A la Autoridad Reguladora local, proporcionar herramientas que ayuden a la interpretación de la normativa vigente, debido a que la dificultades en la interpretación de cada punto cada requisito descrito en el anexo A del formulario A1 de RTCA 65.05.51:18 es objeto a observación durante el proceso de registro.
7. A La autoridad reguladora capacitar constantemente al técnico encargado de la revisión de expedientes de registro y programar reuniones con las empresas regístrate, con el objetivo de homologar criterios y evitar que algunas de las revisiones y observaciones que se hacen a los expedientes tengan más dificultad que otras en su resolución por diferencias en el dictamen que da el técnico evaluador
8. A los profesionales químicos farmacéuticos, implementar la guía del usuario para la inscripción de un producto de uso veterinario ya que es una herramienta de apoyo que facilita la recolección de documentos que se deben presentar en un expediente de productos farmacéuticos de uso veterinario.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Asamblea Legislativa de la República de El Salvador. (2012). Decreto Legislativo N° 1008 Ley de Medicamentos. El Salvador: Autor.
- 2- Asamblea Legislativa de la República de El Salvador. (2012). Decreto Legislativo N° 955 código de salud. El Salvador: Autor.
- 3- Asamblea Legislativa de la República de El Salvador. (2012). Decreto N° 134 del 14 de octubre de 1946. Diario Oficial N° 234 del 22 del mismo mes y año. El Salvador: Autor.
- 4- Castro Morales L. (2011). Propuesta de una formulación de Alcohol Gel y su respectivo procedimiento de Registro. Tesis de Graduación, Universidad de El Salvador, Facultad de Química y Farmacia, El Salvador.
- 5- Chávez Machado K. Méndez Pérez, R. (2009), Regulación en la Producción, Prescripción y Comercialización de Medicamentos en El Salvador, Tesis de Graduación, Universidad de EL Salvador, Facultad de Jurisprudencia y Ciencias Sociales, El Salvador.
- 6- Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos A.C., (2002. "Guía de Validación de Métodos Analíticos" (1era edición. México: Editada por el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A.C.
- 7- Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México A.C. Métodos Analíticos, Guía de validación. Edición 2002

- 8- Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2005). Resolución 256-2010. Reglamento Técnico Centroamericano. 11.01.04:11 Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso humano.
- 9- Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2006). Resolución 188-2006. Reglamento Técnico Centroamericano 11.03.39:06 Productos Farmacéuticos. Validación de Métodos Analíticos para la Evaluación de la Calidad de los Medicamentos.
- 10- Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2011). Resolución 275-2011. Reglamento Técnico Centroamericano 65.05.51:08 Productos Farmacéuticos. Etiquetado de Productos Farmacéuticos para Uso veterinario.
- 11- Consejo de Ministros de Integración Económica (COMIECO) (2014). Resolución 339-2014. Reglamento técnico Centroamericano 11.03.42:15 Productos Farmacéuticos Medicamentos de uso Humano. Buenas prácticas de Manufactura para la industria Farmacéutica.
- 12- Convención de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, (2006). "Farmacopea de los Estados Unidos de America 29 / Formulario Nacional" (24 edición). Estados Unidos de América: Editado por el convenio de la Farmacopea de los Estados Unidos de América.
- 13- Food and Drug Administration FDA. Bacteriological Analytical Manual (BAM). 1998. 8ed. E.E.U.U. Recuperado de: <http://www.fda.gov/Food/ScienceResearch/LaboratoryMethods/BacteriologicalAnalyticalManualBAM/default.html>.

- 14- Ministerio de Agricultura y Ganadería. Historia de su fundación. [On line].
Disponibile: <http://www.mag.gob.sv/historia>.
- 15- Ministerio de Agricultura y Ganadería. Historia de su fundación. [Online].
Disponibile:[http://www.mag.gob.sv/dirección general de ganadería/cuarentena-y-registro-veterinario](http://www.mag.gob.sv/dirección%20general%20de%20ganadería/cuarentena-y-registro-veterinario).
- 16- Ministerio de Salud Pública de El Salvador. MINSAL. (OPS), 1ra Edición,
San Salvador, El Salvador: OPS, 2011.
- 17- Portillo Portillo E. (2010). Derecho Humano a la Salud: Responsabilidad Administrativa del Estado e Industria por Información Inadecuada o Falta de Información en Medicamentos. Tesis de Graduación, Universidad de El Salvador, Facultad de Jurisprudencia y Ciencias Sociales, El Salvador.
- 18- RTCA 11.03.39: 06. Reglamento Técnico Centroamericano, productos farmacéuticos. Validación de métodos analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos
- 19- RTCA 65.05.51:18. medicamentos veterinarios y productos afines. requisitos de registro sanitario y control.
- 20- Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (2013). Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas. Serie Red PARF Documento Técnico N° 10. [On Line]. Disponible: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/m/abstract/Js20205es/>.

21- Sergio Ulises Soria Rodríguez, (2012), Integración del expediente farmacéutico (Dossier) del medicamento Procaína inyectable para. México

GLOSARIO (6,7,13,14,18,19)

Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura: Documento expedido por la Autoridad Reguladora del país en el que se encuentra ubicado el laboratorio fabricante o acondicionador, donde se certifica que el laboratorio cumple con Buenas prácticas de manufactura. (6,18,19)

Certificado de análisis: documento emitido por el laboratorio de control de calidad del fabricante u otro oficialmente autorizado, que certifica los resultados obtenidos del análisis de calidad de un lote específico. (6,18,19)

Certificado de Producto Farmacéutico veterinario (CPFV): Certificación emitida por la autoridad reguladora del país o región de origen, de acuerdo al formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), como parte de un sistema de certificación de la calidad de los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional. (6,18,19)

Certificado de Venta Libre (CVL): Documento expedido con la finalidad de proteger a los nacionales de productos en experimentación, en el cual se certifica que el producto farmacéutico tiene su registro vigente y está autorizado para la venta en ese país. (19)

Envase primario o empaque primario: Recipiente dentro del cual se coloca directamente el medicamento en su forma farmacéutica terminada. (19)

Envase secundario o empaque secundario: Recipiente dentro del cual se coloca el envase primario que contiene al medicamento en su forma farmacéutica terminada para su distribución y comercialización. (19)

Estándar analítico: sustancia de pureza y calidad conocidas, utilizada como patrón de comparación (primario o secundario) en los ensayos de laboratorio de control de calidad. (6,18,19)

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

Nota 1. Las sustancias farmacopeicas de referencia química son consideradas como estándar primario. (5)

Etiquetado: toda información que se adhiera, imprima o grave en el envase y empaque de presentación comercial de un medicamento veterinario o producto afín. (5)

Ectoparasiticida: Los ectoparasiticidas (de ectoparásito: parásito externo) son insecticidas que combaten los parásitos que viven en el exterior del huésped. La mayoría de los ectoparasiticidas son neurotóxicas que afectan al sistema nervioso del parásito. (19)

Endectocidas: además de contrarrestar los ectoparásitos, este tipo de ectoparasiticida es también muy eficaz contra muchos endoparásitos (sobre todo helmintos). Actúan a nivel sistémico, pero también pueden hacerlo por contacto. La mayoría son extraídos de cultivos bacterianos. (19)

Excipiente; ingrediente inerte; vehículo: materia que se agrega a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación, estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades físico-químicas del medicamento y su biodisponibilidad. (5,6,18,19)

Fabricante: toda persona física (natural, individual) o jurídica legalmente constituida que se dedica a la elaboración o formulación de medicamentos veterinarios y productos afines, pudiendo ser maquiladores. (5,6,18,19)

Formulario: Documento que contiene los requisitos mínimos indispensables a presentar en cada área técnica. (5,6,18,19)

Fórmula cuali-cuantitativa: descripción completa de la composición y su contenido, incluyendo ingredientes activos e inertes, con elementos simples o compuestos, de un medicamento veterinario o producto afín, emitida por el fabricante. (5,6,19)

Fraccionador: toda persona física (natural, individual) o jurídica legalmente constituida que se dedica a reempacar o reenvasar un medicamento veterinario o producto afín siguiendo con las buenas prácticas de manufactura. (5,6,18,19)

Fungicida: Los fungicidas son sustancias que se emplean para impedir el crecimiento o eliminar los hongos y mohos perjudiciales para las plantas, o los animales. Se aplican mediante rociado, pulverizado, por revestimiento, o por fumigación de locales. (19)

Inserto, prospecto o instructivo: Información técnico-científica que se adjunta al producto terminado, el cual debe contener los datos necesarios para el uso seguro y eficaz del medicamento que lo contiene. (19)

Literatura científica reconocida o documento técnico de respaldo: se considera como una fuente válida aquella que proviene de revistas indexadas o revisadas por pares, fuentes o guías oficiales, farmacopeas, libros o monografías.

farmacopeicas cuyas citas permitan tener la trazabilidad de la fuente primaria, sin detrimento de la necesidad de aportar dicha fuente primaria cuando se requiera; estudios realizados bajo guías internacionalmente reconocidas, así como estudios privados aportados por el registrante efectuados bajo normas internacionales reconocidas. ⁽¹⁹⁾

Materia prima: sustancia, cualquiera que sea su origen, activa o inactiva, utilizada como componente principal, ingrediente activo o excipiente que se usa para la fabricación de medicamentos veterinarios y productos afines, tanto si permanece inalterada como si sufre modificación. ⁽¹⁹⁾

Medicamento veterinario: toda sustancia o sus mezclas que puedan ser aplicadas o administradas a los animales, con fines terapéuticos, profilácticos, inmunológicos, diagnósticos, eutanásicos o para modificar las funciones fisiológicas y de comportamiento. ⁽¹⁹⁾

Medicamento veterinario en combinaciones a dosis fijas: mezcla de dos o más principios activos que están en un mismo preparado, los cuales utilizados en combinación resultan más beneficiosos que individualmente. ⁽¹⁹⁾

Medicamento biotecnológico: es el producto farmacéutico cuyo principio activo es fabricado a partir de un organismo vivo cuya estructura genética ha sido modificada a través de la tecnología, mediante técnicas como ADN recombinante, métodos basados en anticuerpos, etc. Estos medicamentos pueden ser proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, vectores para el transporte de material genético, vacunas, etc. ⁽¹⁹⁾

Periodo de validez del producto: Tiempo propuesto por el fabricante y autorizado por la entidad reguladora, el cual se avala con estudios de estabilidad

que demuestren que el producto mantiene las especificaciones de calidad, si se almacena bajo las condiciones recomendadas en el etiquetado. ⁽¹⁹⁾

Periodo de retiro y de descarte: Periodo de tiempo que debe transcurrir entre la última administración del producto farmacéutico en las condiciones recomendadas en el etiquetado, y la obtención de productos alimenticios del animal tratado (carne, leche, huevos, miel) con el fin de proteger la salud pública y de garantizar que dichos productos alimenticios no contengan residuos (principios activos o sus metabolitos) en cantidades que superen los límites máximos de residuos permitidos

Principio activo: toda materia, cualquiera que sea su origen, a la que se atribuye una actividad farmacológica apropiada para constituir un medicamento. ⁽¹⁹⁾

Producto: medicamento veterinario o producto afín, según corresponda.

Producto afín: toda sustancia, material de cualquier origen y sus mezclas que se utilicen en los animales o en su medio de vida, con fines de diagnóstico, sanidad, higiene y cosmético. ⁽¹⁹⁾

Recepción de la solicitud: Entrega de la documentación aportada para el registro de un fármaco veterinario en la ventanilla de la secretaría de Ministerio de Ganadería y Agricultura. ^(18,19)

Registrante: persona física (natural, individual) o jurídica legalmente autorizada por el propietario o titular de registro sanitario de un medicamento veterinario o producto afín para registrarlo ante la autoridad competente. El registrante puede ser el mismo titular del registro sanitario. ^(18,19)

Registro sanitario: procedimiento mediante el cual la autoridad competente de un Estado Parte aprueba la comercialización de un medicamento veterinario, producto afín o el funcionamiento de un establecimiento veterinario, luego de cumplir con los requisitos establecidos por ésta. (18,19)

Representante legal: persona física (natural, individual) o jurídica que representa al titular o propietario del registro sanitario de un producto o establecimiento veterinario y que responde ante la autoridad competente, según sea el caso, en lo que respecta a su registro sanitario. (18,19)

Regente Veterinario: Profesional Médico Veterinario debidamente inscrito y autorizado por el Colegio, que asume la dirección técnica, científica y profesional de un establecimiento de medicamentos veterinarios. (18,19)

Revisión de la solicitud: Proceso de revisión de la documentación aportada para el registro de un fármaco veterinario. (18,19)

Tolerancia: se dice de la habilidad de soportar sin daño o efecto nocivo. En la terapéutica, se puede interpretar que al combinar dos o más principios activos se disminuyen los efectos adversos de alguno de ellos. Por ejemplo, cuando se combinan benzodiazepinas con anestésicos disociativos para disminuir la hipertonia muscular que ocasiona este grupo de anestésicos.

Titular o propietario del registro sanitario: persona física (natural, individual) o jurídica que tiene a su favor el registro sanitario de un producto, para su comercialización. (18,19)

ANEXOS

ANEXO N° 1
REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO (RTCA) 65.05.51:18
MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES.
REQUISITOS DE REGISTRO SANITARIO Y CONTROL

ANEXO DE LA RESOLUCIÓN No. 362-2015 (COMIECO-LXXI)

**REGLAMENTO TÉCNICO
CENTROAMERICANO
65.020.30**

**RTCA 65.05.51:18
ICS**

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

CORRESPONDENCIA: Este Reglamento no tiene correspondencia con ninguna norma Internacional.

Reglamento Técnico Centroamericano, editado por:

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

ANEXO A
FORMULARIO DE SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO
(NORMATIVO)

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

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

9. ESPECIFICACIONES Y MÉTODOS DE CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

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

- 10.1. Métodos Biológicos
- 10.2. Métodos Microbiológicos
- 10.3. Métodos Químicos
- 10.4. Métodos Físicos
- 10.5. Métodos Físico-químicos

11. FORMA DE PRESENTACIÓN Y CANTIDAD DE PRODUCTO

12. ESPECIFICACIÓN Y CONTROL DE ENVASES

- 12.1. Características del envase
- 12.2. Sistema de inviolabilidad
- 12.3. Control de calidad de envases

13. PERIODO DE VALIDEZ (Vencimiento del lote)

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

15. INDICACIONES DE USO Y CATEGORIA DE COMERCIALIZACIÓN

- 15.1. Principales o complementarias.
- 15.2. Para productos antimicrobianos y antiparasitarios, especificar los agentes etiológicos susceptibles.
- 15.3. Especies animales y categorías a las que se destina, uso específico en instalaciones, equipos, u otros.
- 15.4. Categorización oficial: (libre venta, venta bajo receta médica, controlada y restringida u otros tipos de venta).

16. VÍA DE APLICACIÓN Y FORMA DE ADMINISTRACION O UTILIZACIÓN DEL PRODUCTO

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

17. PRODUCTOS DE PREPARACION EXTEMPORANEA

17.1. Preparación del producto para su correcto uso (Premezclas, soluciones, pre- emulsiones, suspensiones u otras).

17.2. Período de validez después de su reconstitución, avalada por estudios de estabilidad.

17.3. Cuando el producto sea para administrarse en raciones o en el agua de bebida debe indicarse su estabilidad, compatibilidad y/o tiempo de permanencia eficaz en la mezcla o en la solución.

18. DOSIFICACIÓN

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

18.1. Dosis del producto de acuerdo con su indicación de uso por peso vivo según especies y edad.

18.2. Intervalo entre dosis.

18.3. Duración del tratamiento.

19. ESTUDIOS DE SEGURIDAD

Estudios científicos que garanticen la eficacia, estabilidad y calidad del producto a registrar desarrollados por el fabricante. Deben incluirse los antecedentes bibliográficos de seguridad e inocuidad.

20. FARMACOCINÉTICA DEL PRODUCTO - BIODISPONIBILIDAD

Vías de absorción, distribución y eliminación de los principios activos o sus metabolitos.

21. FARMACODINAMIA DEL PRODUCTO (Resumen)

22. EFECTOS COLATERALES POSIBLES (Locales o generales), INCOMPATIBILIDADES Y ANTAGONISMOS FARMACOLÓGICOS

22.1. Contraindicaciones y limitaciones de uso (casos en que su administración puede dar lugar a efectos nocivos).

22.2. Precauciones que deben adoptarse antes, durante o después de su administración.

23. INTOXICACIÓN Y SOBREDOSIS EN LOS ANIMALES

23.1. Margen de seguridad e inocuidad en la especie diana o destino.

23.2. Síntomas, conducta de emergencia y antídotos.

24. INTOXICACION EN EL HOMBRE

24.1. Categoría toxicológica.

24.2. Se debe indicar tratamiento, antídoto y datos de centros toxicológicos de referencia en el país.

25. EFECTOS BIOLÓGICOS NO DESEADOS.

Se debe declarar si el o los componentes activos en las condiciones indicadas de uso, no producen efectos adversos como los que a continuación se mencionan, debiéndose aportar, si existiera, la bibliografía científica al respecto.

- 25.1. Carcinogénesis
- 25.2. Teratogénesis
- 25.3. Mutagénesis
- 25.4. Resistencia a agentes patógenos
- 25.5. Discrasias sanguíneas
- 25.6. Neurotoxicidad
- 25.7. Hipersensibilidad
- 25.8. Sobre la reproducción
- 25.9. Sobre la flora normal

26. CONTROLES SOBRE RESIDUOS MEDICAMENTOSOS

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

27. PRECAUCIONES GENERALES

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

28. CAUSAS QUE PUEDEN HACER VARIAR LA CALIDAD DEL PRODUCTO

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

29. ETIQUETAS Y FOLLETOS PROYECTO DE ETIQUETA.

30. TRABAJOS CIENTÍFICOS O MONOGRAFÍAS.

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

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

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

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

Nombre y firma del regente

Nombre y firma del registrante

Lugar y Fecha _____

ANEXO N° 2
FORMATO DE ENTREVISTA
DIRIJIDO AL DEPARTAMENTO DE ASUNTOS REGULATORIOS DEL
LABORATORIO DE PRODUCTOS VETERINARIOS



**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
FORMATO DE ENTREVISTA**



**NOMBRE DE LA
INSTITUCIÓN:**

**UNIDAD,
DEPARTAMENTO O
SECCIÓN A VISITAR**

**PERSONA
ENTREVISTADA**

**PROFESIÓN Y
CARGO(A):**

Fase de entrevista: departamento de asuntos regulatorios

Preguntas principales:

1)	¿Qué es un registro sanitario, cual es el papel que desarrolla el departamento de asuntos regulatorios en la obtención de los mismos?
2)	¿Cuál es la institución a nivel nacional que se encarga de aprobar el registro medicamentos de veterinarios?
3)	¿Cuál es la normativa oficial bajo la cual se rige la regulación de medicamentos veterinarios en el salvador? ¿Existe otro material anexo que facilite la interpretación de esta normativa?
4)	¿Aparte de la normativa oficial emitida por la entidad regulatoria en el salvador existen herramientas que ayuden a interpreta dicha normativa? Si____ no____

5)	¿Cuáles son las alternativas que presenta la autoridad regulatoria en el salvador para facilitar la interpretación de la normativa oficial?¿Qué sugerencia presentaría?
6)	<p style="text-align: center;">Entrando más en materia</p> ¿Qué documentación se requiere para realizar el registro local?
7)	¿Cuáles son los requisitos que debe cumplir una empresa para optar al trámite de inscripción de medicamentos veterinarios?
8)	¿Cuáles son los retos que afronta la empresa al realizar un registro?
9)	¿Cuáles son los principales retos para el profesional químico farmacéutico que se dedice a esta área de la profesión?

OBSERVACIONES:

ANEXO N° 3
FORMATO DE ENTREVISTA
DIRIGIDA AL TECNICO DE REGISTRO DE MEDICAMENTOS
VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES



**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUIMICA Y FARMACIA
FORMATO DE ENTREVISTA**



**NOMBRE DE LA
INSTITUCIÓN:**

UNIDAD, DEPARTAMENTO O SECCIÓN A VISITAR	
PERSONA ENTREVISTADA	
CARGO QUE DESEMPEÑA:	

Fase de entrevista: Ministerio de Agricultura y Ganadería.

Preguntas principales:

1)	¿Cuál es el rol que desempeña la unidad de Registro y renovación de medicamentos veterinarios y productos afines del Ministerio de Agricultura y Ganadería?
2)	¿En base a que normativa se rige el país para la autorización de registros y así poder producir, comercializar y distribuir medicamentos veterinarios?
3)	¿Además de la normativa antes mencionada se cuenta con algún otro documento que refuerce y facilite la obtención de información?
4)	¿Qué criterios debe cumplir una empresa para optar al servicio de registro?
5)	¿Desde su punto de vista como entidad reguladora, cuáles cree que son las mayores dificultades a las que se enfrentan las personas que realizan el registro de un producto veterinario?
6)	Si se desarrollara una guía de usuario para los trámites de registro ¿Cuál sería el impacto que esto tendría en la institución y en el usuario?

OBSERVACIONES:

ANEXO N° 4
LISTADO DE SUSTANCIAS DE USO VETERINARIO PROHIBIDAS Y
RESTRINGIDAS

Acuerdos Conexos al RTCA 65.05.51:18 Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control, a ser incluidos en una resolución

COMIECO.

ACUERDO # 4

LISTADO DE SUSTANCIAS DE USO VETERINARIO PROHIBIDAS Y RESTRINGIDAS

N°	SUSTANCIA	CONDICIÓN	OBSERVACIONES
1	Clenbuterol.	Restricción de uso	Prohibido su uso y comercialización en alimento destinado a los animales productores de alimentos para consumo humano- Se autoriza su uso por otras vías de administración, según lo que establece el Codex Alimentarius.
2	Dimetridazol.	Restricción de uso	Únicamente se permite el uso en animales de compañía, para el control de giardiasis.
3	Nitrofuranos (Furazolidona, Nitrofurazona,, Furaladona, Nitrovín, Nitrofurazona y Nifuroxácida)	Prohibición	Prohibida su importación, fabricación, transporte, manejo, comercialización y uso en todas las especies.
4	Sulfathiazol	Prohibición	Prohibida su importación, fabricación, transporte, manejo, comercialización y uso en todas las especies.
5	Vancomicina	Prohibición	Prohibida su importación, fabricación, transporte, manejo, comercialización y uso en todas las especies.
6	Estricnina.	Prohibición	Prohibida su importación, fabricación, transporte, manejo, comercialización y uso en todas las especies.
7	Cloranfenicol.	Prohibición	Prohibida su importación, fabricación, transporte, manejo, comercialización y uso en todas las especies.

8	Estilbenos.	Prohibición	Prohibida su importación, fabricación, transporte, manejo, comercialización y uso en todas las especies.
9	Organoclorados.	Prohibición	Prohibida su importación, fabricación, transporte, manejo, comercialización y uso en todas las especies.
10	Violeta Genciana de	Restricción de uso	Prohibido su uso en alimentos o agua de consumo para todas las especies. Así como el uso terapéutico en acuicultura, para especies productoras de alimentos. Se autoriza su uso únicamente por vía tópica en otras especies.
11	Verde Malaquita de	Restricción de uso	Prohibido su uso en alimentos o agua de consumo para todas las especies. Así como el uso terapéutico en acuicultura, en especies productoras de alimentos.
12	Sulfonamidas.	Restricción de uso	Se prohíbe su uso en vacas lactantes, a excepción de sulfadimetoxina, sulfabromometazina y sulfametoxipiridazina. No se autoriza su uso en alimentos para animales productores de alimentos de consumo humano.

Los Estados Parte podrán manejar listados adicionales de sustancias de uso veterinario prohibidas y restringidas con la debida fundamentación técnica, debiendo publicarlas según los procedimientos internacionales establecidos.

ANEXO N° 5


REPUBLICA DE EL SALVADOR EN LA AMERICA CENTRAL

**MINISTERIO DE AGRICULTURA Y GANADERIA
DIRECCION GENERAL DE GANADERIA
AREA DE REGISTRO Y FISCALIZACION VETERINARIA**

Habiendo cumplido con todos los requisitos que ordena el artículo 26 de la "Ley Sobre Control de Pesticidas, Fertilizantes y Productos para Uso Agropecuario", la Dirección General De Ganadería, por medio de la División de Registro y Fiscalización, extiende el presente **CERTIFICADO DE APROBACION No. 0000-0000** al Establecimiento denominado:

JAOLAB, S.A. DE C.V.

Ubicación	AUTOPISTA NTE 1051 1 CUADRA AL PTE DE AVE SAN LORENZO
Representante Legal	LIC. HECTOR JAVIER MARQUEZ
Profesional Responsable	L.Q.F. JUAN RAMON CORLETO
Naturaleza de la Actividad	FORMULACION Y DISTRIBUCION DE PRODUCTOS VETERINARIOS
Fecha de Vencimiento	10 de Mayo de 2019

El cual ha sido sometido a la inspección correspondiente, pudiendo por lo tanto operar a partir de esta fecha y de conformidad al artículo 6 Literal F de la misma Ley, se autoriza para que pueda **Formular y Distribuir Productos Veterinarios**, autorizados para su comercialización, comprometiéndose el propietario y su profesional regente a responder por la calidad de los mismos.

Tecla, 30 de Mayo de 2018


Ing. José Angel Álvarez Galán
Jefe de la División de Cuarentena Animal y Registro Veterinario



Figura N°3: Ejemplo del Certificado de Habilitación

ANEXO N° 6

LISTADO DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS Y PRODUCTOS AFINES, SUJETOS A REGISTRO SIMPLIFICADO

ACUERDO # 5

Los Estados Parte acuerdan adoptar el siguiente listado y requisitos para el registro de medicamentos veterinarios y productos afines:

- A. Absorbentes.
- B. Antiácidos.
- C. Antisépticos.
- D. Descornadores.
- E. Desodorantes y odorizantes.
- F. Repelentes no plaguicidas.
- G. Electrolitos y dextrosa orales.
- H. Laxantes.
- I. Productos de higiene y belleza
- J. Lubricantes obstétricos.
- K. Marcadores quemantes.
- L. Rubefacientes.
- M. Ungüentos y cremas tópicas que no contengan principios activos de medicamentos veterinarios y productos afines clasificados como de venta exclusiva en farmacias veterinarias. Los Estados Parte actualizarán el presente listado cuando técnicamente sea necesario.

ANEXO N° 7



CERTIFICADO DE ANÁLISIS CERTIFICATE OF ANALYSIS

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO	
Nombre del Producto:	AMOXICIL-JM
Número de Lote	J011019
Fecha de Fabricación:	28/10/19
Fecha de Vencimiento:	28/10/21
Cantidad Despachada:	1000mL.
Forma farmacéutica:	Suspensión inyectable

ANÁLISIS		
Prueba	Especificaciones	Resultado
Forma farmacéutica	Suspensión inyectable	Conforme
Apariencia (25°C)	Suspensión estéril color balquesiona-cerma de fácil resuspensión	Conforme
pH	5.0-7.0	6.4
Densidad (g/mL)	0,970 - 1,020 g/ml	0.99 g/ml
Ensayo	Amoxicilina: 90-110%	100.1%
Dictamen	Aprobado/Rechazado	Aprobado

Observaciones: Fecha de caducidad próxima en condiciones adecuadas de almacenamiento: mantener los recipientes cerrados al abrigo de la luz, aire y en ambiente controlado.

Este Certificado de Análisis no es válido sin firma del personal del Laboratorio JAOLAB.

Lic. Héctor Javier Márquez
Analista

ANEXO N° 8

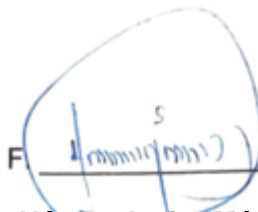
Formula Cual-cuantitativa

Nombre del Producto: AMOXICIL-JM

Forma Farmacéutica: Suspensión inyectable.

Composición Para 1000 mL (1L)

Amoxicilina (Trihidrato)	150.0 g
Butil Hidroxitolueno (E 321)	1.0 g
Butil Hidroxianisol (E 320)	0.08 g
Fenilcarbinol	10.0 g
Isononanoato de isononilo	1.0 L

A handwritten signature in blue ink, enclosed in a blue oval. The signature appears to be "Héctor Javier Márquez" with a stylized "S" above it. To the left of the signature is a small letter "F".

Lic. Héctor Javier Márquez
Farmacéutico Responsable
JAOLAB, S.A de C.V

ANEXO N° 9

TRABAJOS CIENTIFICOS Y/O MONOGRAFIAS



COMITÉ DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS RESUMEN PENICILINAS

1. (Penicilinas y sus sales, incluyendo las sales de benzatina, la procaína y sodio) han sido ampliamente utilizados en la medicina veterinaria desde hace más de 30 años y hoy forman el grupo más importante de antibióticos.
2. Las penicilinas tienen una baja toxicidad en el sentido normal de la palabra; el índice terapéutico es más de 100, y efecto tóxico sólo se han visto después de dosis extremadamente altas. No se observaron efectos teratogénicos se han registrado.

En relación con el uso terapéutico de las penicilinas reacciones de hipersensibilidad son con mucho los efectos secundarios más frecuentes. La cantidad de hapteno penicilina necesario sensibilizar a un sujeto es varios órdenes de magnitud mayor que la cantidad necesaria para desencadenar una reacción alérgica en un individuo ya sensibilizado. Además, se necesita una dosis oral mucho más alta para inducir una reacción alérgica que si el fármaco se administra por vía parenteral. En este contexto se puede concluir que las pequeñas cantidades de penicilinas que pueden estar presentes en los productos alimenticios de origen animal no son capaces de sensibilizar al consumidor, sino que, a lo sumo, desencadenar una reacción en sujetos ya sensibilizadas. Literatura sólo contiene muy pocas referencias de informes reacciones alérgicas trazables a residuos de penicilina en los alimentos.

Las penicilinas son fuertes inhibidores de las bacterias utilizadas en los procesos de producción empleados por la industria láctea. Concentraciones tan bajas como 0,006 g (0,01 IU) de penicilina por gramo de leche inhibir considerablemente cultivos iniciadores y retrasar la producción de ácido. Con el fin de asegurar productos lácteos de calidad aceptable, residuos de penicilina en la leche no deben exceder de 0.003 g (0.005 UI) por gramo.

3. Las penicilinas se excretan principalmente sin cambios en la orina y en menor medida en la bilis. Aunque el metabolismo se considera que es de poca importancia en la eliminación de la mayoría de las penicilinas, el metabolito ácido peniciloico es significativa desde un punto de vista de la seguridad, ya que se informa que es alergénica y así puede jugar un papel en las reacciones de hipersensibilidad. Todas las penicilinas se eliminan rápidamente después de la absorción.
4. Con el fin de proteger adecuadamente la protección de los consumidores y los productos lácteos seguro, el Comité de Medicamentos Veterinarios recomienda los siguientes niveles máximos de residuos de seis penicilinas:

COMPUESTO	tejidos comestibles g / kg	LECHE g / kg
bencilpenicilina	50	4
ampicilina	50	4
La amoxicilina	50	4
Oxacilina	300	30
Cloxacilina	300	30
Dicloxacilina	300	30

1 El informe resumido se actualizaron en mayo de 2008, cuando la información relacionada con el resultado de la utilización de diferentes métodos analíticos para medir los residuos marcadores relevantes salió a la luz. Al mismo tiempo, el documento fue actualizado para explicar por qué es aceptable para monitorear los niveles de compuestos sólo de los padres a pesar de que los metabolitos alergénicos pueden también estar presentes.

7 Westferry Circus, Canary Wharf, Londres, E14 4HB, Reino Unido Tel. (44-20) 74 18 84 00 Fax (44-20) 74 18

LA AMOXICILINA

En primer Proyecto preparado por
Fernando Ramos, Coimbra, Portugal
Joe Boison, Saskatoon, Canadá y
Lynn G. Friedlander, Rockville, MD, EE.UU.

Identidad

Nombres Común Internacional (DCI): La amoxicilina, amoxicilina anteriormente

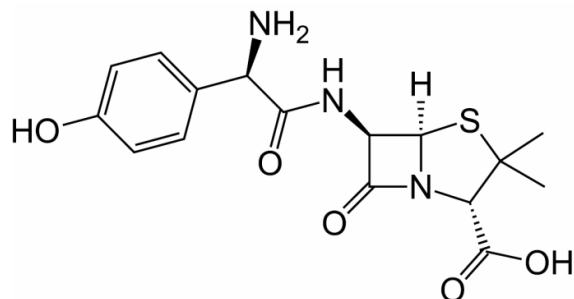
Sinónimos: Amox; AMC; trihidrato de amoxicilina; anhidro Amoxicillin; trihidrato de amoxicilina; D- Amoxicillin; p-Hydroxyampicillin

Nombres IUPAC: (2S, 5R, 6R) - 6 - {[(2R) -2-amino-2- (4-hidroxifenil) - acetil] amino} - de 3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo [3.2.0] heptano 2-carboxílico

[2S - [2 α , 5 α , 6 β (S*)]] - 6 - [[amino (4 - hidroxifenil) acetil] amino] - 3,3 - dimetil - 7 - oxo - 4 - tia - 1 - azabicyclo [3.2.0] heptano - 2 - carboxílico ácido

Chemical Abstracts Service n.: La amoxicilina: 26787-78-0, amoxicilina trihidrato: 61336-70-7

Fórmula estructural de componentes principales:



Fórmula molecular: C₁₆H₁₉N₃O₅S

Peso molecular: La amoxicilina: 365,40; trihidrato de amoxicilina: 419,41

Otra información sobre la identidad y las propiedades

Ingrediente activo puro: La

amoxicilina Aspecto: Polvo /

Crystalline sólido Punto de fusión:

194 ° C

pH: 04/04 a 04/09 (0,25% w / v de solución)

Rotación óptica: + 290 ° -

315 ° Solubilidad:

Coefficiente de reparto 272

nm (agua):: 3430 UVmax

mg / L de agua -2.69

Estabilidad a los ácidos y bases: La amoxicilina es estable en presencia de ácido gástrico

Residuos en los alimentos y su evaluación

Condiciones de Uso

La amoxicilina es un amplio espectro, farmacológicamente activo antibiótico beta-lactámico eficaz contra las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. La amoxicilina es estable en el tracto gastrointestinal y tiene la absorción más alta que ocurre naturalmente penicilinas cuando se administra por vía oral. La amoxicilina es un antibiótico ampliamente utilizado en la medicina humana y veterinaria para el tratamiento y prevención de enfermedades respiratorias, gastrointestinales, infecciones bacterianas urinario y de la piel debido a sus propiedades farmacológicas y farmacocinéticas (Sousa, 2005). La amoxicilina se desactiva por bacteriana β -lactamasa o penicilinasas. En la medicina humana amoxicilina se utiliza comúnmente en combinación con ácido clavulánico, un inhibidor de la penicilinasas; no se utiliza normalmente con ácido clavulánico en uso veterinario.

La amoxicilina se utiliza en muchos animales domésticos y alimentos, incluyendo gatos, perros, palomas, caballos, pollos de engorde, cerdos, cabras, ovejas, terneros pre-rumiantes (incluyendo terneros de engorde) y ganado. En perros y gatos, la amoxicilina se utiliza en las infecciones respiratorias y urinarias y en heridas de tejidos blandos causadas por bacterias patógenas Gram-positivos y Gram-negativos (Pfizer, 2004). En las aves, la amoxicilina se utiliza para el tratamiento de infecciones susceptibles del digestivo, urogenital y respiratorio (APVMA, 2007). En los cerdos, la amoxicilina se usa para tratar los principales agentes patógenos del tracto respiratorio, causada principalmente por *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* y *Pasteurella multocida*. La amoxicilina se utiliza también contra algunos patógenos digestivos y del tracto urinario, tales como *Escherichia coli* y *Streptococcus suis* (Hernandez et al, 2005; Reyns et al, 2008a.). En las ovejas, la amoxicilina se utiliza para el tratamiento de la neumonía bacteriana debido a *Pasteurella* spp. y *Haemophilus* spp. (FDA, 1999). En cabras, amoxicilina está indicado para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio causadas por, entre otros microorganismos, *Mannheimia haemolytica*, *P. multocida*, *H. somnus*, pero no para productores de penicilinasas *S. aureus* (Baggot, sin fecha). La amoxicilina se utiliza también en terneros pre-rumiantes para el tratamiento de enteritis bacteriana debido a *E. coli*, y en el ganado bovino para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio, incluyendo la fiebre del transporte y la neumonía por *P. multocida*, *M. haemolytica*, *Haemophilus* spp., *Streptococcus* spp. y *Staphylococcus* spp., y para pododermatitis (pudrición del pie) necrótica aguda debido a *Fusobacterium necrophorum* (FDA, 2011). 62,5 mg de amoxicilina por jeringa desechable para cada cuarto infectado (Schering-Plough, 2007).

Dosis

En animales productores de alimentos, la amoxicilina está aprobado para su uso como trihidrato de amoxicilina para suspensiones orales equivalentes a 40 mg de amoxicilina dos veces al día para los lechones menos de 4,5 kg; un polvo soluble de trihidrato de amoxicilina en 400 mg / 45,5 kg de peso corporal (BW) dos veces al día para los terneros pre-rumiantes, incluyendo terneros, administrados por drench o mezclando en la leche; bolos de trihidrato de amoxicilina que contiene 400 mg de amoxicilina por 45,5 kg de peso corporal para terneros pre-rumiantes, incluyendo terneros de engorde; y como un polvo de trihidrato de amoxicilina estéril para su uso como una suspensión en 6,6 a 11 mg / kg de peso corporal una vez al día, administrado por vía intramuscular (im) o inyección subcutánea (sc) en el ganado. Para los ovinos, amoxicilina está aprobado para uso como una suspensión de la inyección im estéril que contiene 50 mg / ml a una velocidad de dosis de 7 mg / kg de peso corporal una vez al día; como 150 mg / ml de acción prolongada de trihidrato de amoxicilina suspensión inyección oleosa im a 15 mg / kg de peso corporal cada dos días; y como 200 mg / inyección im ml a 1 ml / 20 kg de peso corporal para el ganado, ovejas y cerdos (Virbac, 2008, 2011).

Farmacocinética y metabolismo

Farmacocinética en animales de laboratorio

Las ratas

La amoxicilina se administró a 11 ratas a 50 mg / kg de peso corporal como una dosis en bolo. Muestras de microdiálisis se recogieron más de 180 minutos para determinar la cantidad de fármaco no unido en la sangre y el músculo (Marchand et al., 2005). Un modelo farmacocinético bicompartimental describe adecuadamente los perfiles de concentración-tiempo de amoxicilina no unido en ambas matrices.

Determinación de residuos de antibióticos y tiempo de retiro en leche proveniente del municipio de Cartago (Valle del Cauca)

Determination of antibiotic residues and withdrawal time in milk from the town of Cartago, Valle del Cauca

Germán D. Ramírez, MVZ; Germán Vélez, MVZ; Iang S. Rondón^{1,2}, MSc

¹ Grupo de Inmunología y Fisiopatología Animal, IFA. Universidad del Tolima, Departamento de Sanidad Animal, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Ibagué - Colombia.

² Grupo de Investigación en Enfermedades Neurodegenerativas (END).

german_mvz@live.com

Resumen

El control de residuos de antimicrobianos, en productos de origen animal, es de gran importancia, ya que estos pueden ocasionar problemas de salud al consumidor, así como interferencias en los procesos tecnológicos y pérdidas económicas significativas para la industria; por ello, resulta conveniente establecer sistemas adecuados de control de residuos de los antimicrobianos utilizados en el ganado vacuno lechero y así entregar un producto de excelente calidad para el consumidor. En este estudio, se emplearon seis antimicrobianos (ceftiofur, espiramicina, tilosina, oxitetraciclina, amoxicilina, cloxacilina) que se administraron vía intramuscular y una asociación (cloxacilina-ampicilina) administrado vía intramamaria en 115 vacas cruzadas (Holstein-cebú). Se tomaron muestras de leche a 1, 3 y cada 12 horas postratamiento y se analizaron con la prueba microbiológica Delvotest SP-NT. Los resultados indicaron que el 89,3% de los animales no presentaron residuos de ceftiofur, mientras que el 65,2% tuvieron residuos de oxitetraciclina, en rangos de 72 y 156 horas. Residuos de tilosina se obtuvieron entre 108 y 168 horas, con un pico máximo a las 108 horas (58,8%), el cual coincide con la detección de residuos de espiramicina (69,2%). Se detectaron residuos de amoxicilina a partir de las 48 y hasta las 84 horas, con una frecuencia del 65% a las 84 horas. Finalmente, los tratamientos intramamarios con la asociación cloxacilina-ampicilina indicaron que la detección de residuos disminuye después de las 60 horas (42,9%).

Palabras clave: Antibiótico, antimicrobiano, ganado, leche, prueba microbiológica, residuos de antibióticos.

Abstract

Control of antimicrobial residues in animal products is very important, since they may cause consumer's health problems and interfere with technological processes causing significant economic losses to the food industry. Thus, it is necessary to establish suitable control systems for antimicrobials used in dairy cattle and in this way to deliver a high quality product to the consumers. In this study, we used 6 antimicrobials (ceftiofur, spiramycin, tylosin, oxytetracycline, amoxicillin and cloxacillin-ampicillin association) that were administered via intramuscular route and one antimicrobial (cloxacillin-ampicillin association) administered via intramammary in 115 crossbred cows (Holstein-Zebu), to evaluate antimicrobial residues in milk. Samples of milk were taken, at 1, 3, and every 12 hours post-treatment and analyzed by the microbiological test Delvotest SP-NT. The results indicated that 89,3% of the animals did not present residues of Ceftiofur, whereas 65,2% had residues of Oxytetracycline between 72 and 156 hours post-treatment. Residues of Tylosin were found between 108 to 168 hours, with a peak at 108 hours (58.8%), which coincides with the detection of residues of Spiramycin (69.2%). Residues of amoxicillin were detected at 48 hr and still remained at 84 hours, with a frequency of 65% by this time. Finally, intramammary treatment with Ampicillin-Cloxacillin indicated that the detection of residues decreased after 60 hours (42.9%).

Keywords: Antibiotic, antimicrobial, cattle, milk, microbiological testing, antibiotic residues.

Introducción

La ganadería bovina colombiana es una actividad de gran importancia para la economía nacional. De los 51 millones de hectáreas ocupadas por el sector agropecuario, 29 millones corresponden a pastos para la utilización en ganadería, la cual genera 1.400.000 empleos directos distribuidos en 849.000 explotaciones, lo que equivale a decir que 5 millones de colombianos derivan su sustento de esta actividad. Colombia es el cuarto productor de leche de América Latina; sin embargo, el mercado lácteo en Colombia tiene un carácter restringido, debido a la falta de incentivos para la promoción de la demanda interna y la falta de apertura de nuevos mercados, ante lo cual se deben proponer políticas que impulsen el mercado.

Las exigencias del mercado hacen que el ganadero tenga que ser más competitivo y ofrecer un producto de buena calidad. De acuerdo con los organismos internacionales de referencia, la leche y sus derivados pertenecen al grupo de alimentos de mayor riesgo en salud pública no solo por tratarse de un alimento básico y de amplio consumo, sino por su susceptibilidad para transmitir enfermedades, debido a la presencia de microorganismos y contaminantes, como medicamentos veterinarios, por lo tanto, se hace necesario implementar prácticas preventivas que ayuden a disminuir las cargas patógenas y así tratar de reducir el uso de medicamentos que, además de constituirse en un factor negativo para el productor por sus costos elevados, pueden ser causa de enfermedad en el consumidor (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación [FAO], 2006).

Aunque los residuos solo se encuentren en los alimentos en muy baja concentración, es posible que la ingestión regular de pequeñas cantidades de una misma sustancia pueda inducir a manifestaciones tóxicas a largo plazo, por efectos acumulativos (Parra *et al.*, 2003). Así, algunas personas pueden desarrollar reacciones alérgicas por la ingestión de leche con pequeñas cantidades de antibióticos (beta lactámicos, tetraciclinas y aminoglucósidos). La principal fuente de residuos de antibióticos es la leche de vacas tratadas con estas bases vía intramamaria (Levy, 1997; Cotrino *et al.*, 2003).

La presencia de residuos de antibióticos afecta el proceso de industrialización de la leche, pues, la mayoría de los inhibidores impiden o retardan el desarrollo de las bacterias lácticas, y ocasionan mayores costos de elaboración, de materia prima y alteración del programa de producción, que implica una pérdida de rentabilidad para la empresa (Parra *et al.*, 2003).

El objetivo del presente trabajo fue determinar la presencia de residuos de antibiótico y establecer

los tiempos de retiro en leche, en vacas tratadas con antibióticos sistémicos e intramamarios en las lecherías ubicadas en el municipio de Cartago del departamento del Valle del Cauca, así como establecer las posibles correlaciones con algunas características de producción.

Materiales y métodos

El presente estudio se llevó a cabo en tres fincas (hacienda La Miranda, hacienda Flor de Damas y finca La Lina) del municipio de Cartago, ubicado al norte del departamento del Valle del Cauca. Se encuentra en la región andina de Colombia, en una planicie a unos 917 msnm. Por la ciudad pasa muy cerca el río Cauca y, paralelo a la ciudad, el río La Vieja, que, además, sirve de frontera natural con el departamento de Risaralda. El territorio es plano y ligeramente ondulado con un área total de 279 km².

Para la población de estudio, se seleccionaron 115 vacas al azar, de cruces Holstein x cebú, con volúmenes de producción entre 6 a 22 L y un rango de edad de 2 1/2 años hasta 15 años, alimentadas bajo el sistema de pastoreo extensivo con pasturas de estrella (*Cynodon nlemfuensis*) y suplementación con concentrados comerciales y sales mineralizadas.

Los animales fueron tratados con antibióticos pertenecientes a diversos grupos farmacológicos. Entre los macrólidos, se utilizó espiramicina base (13.000.000 UI) y tartrato de tilosina (200 mg/mL) en posologías de 30 UI/kg/PV y 10 mg/kg/PV vía intramuscular (i.m), respectivamente. Del grupo de las tetraciclinas, se utilizó el clorhidrato de oxitetraciclina (200 mg/mL) a 10 mg/kg/PV vía i.m. Del grupo de los betalactámicos se utilizó amoxicilina trihidrato (140 mg/mL) en posología de 7 mg/kg/PV vía i.m, una asociación de cloxacilina sódica (200 mg) y ampicilina sódica (75 mg) por inyector vía intramamaria y una cefalosporina (ceftiofur 5%) en dos presentaciones (sal sódica y clorhidrato) en posología de 2 mg/kg/PV vía i.m. En total, se usaron siete antibióticos para los diversos tratamientos de todos los animales.

El muestreo se realizó entre los meses de mayo de 2011 a abril de 2012. Las muestras de leche provenientes de diferentes cuartos fueron tomadas en tubos Vacutainer, y conservadas en refrigeración en un rango de 4-6 °C, las cuales fueron tomadas a diferentes intervalos de tiempo (1, 3 y 12 horas) posteriores a la aplicación del antimicrobiano y luego cada 12 horas, suspendiendo el muestro en el tiempo en el cual la prueba resultara negativa a la presencia del antibiótico.

Las muestras recolectadas fueron analizadas con el kit Delvotest® SP-NT (DSM, Holanda), siguiendo las instrucciones del fabricante. Brevemente, 50 µl

de leche fueron tomados y dejados a temperatura ambiente. Después, se depositaron en ampollitas que contenían *Lactobacillus stearothermophilus* y se colocaron en la incubadora a 64 °C durante 3 horas. La lectura se realizó visualmente basada en cambios colorimétricos utilizando las tablas de referencia del fabricante.

Análisis estadístico

Para las variables analizadas se realizó un análisis descriptivo, exploratorio unidimensional con la determinación de media, desviación estándar y coeficientes de variación. Se utilizó un esquema $[Y_{ij} = \mu + \tau_i + \epsilon_{j(i)}]$, donde μ es la media, τ_i el efecto tratamiento y $\epsilon_{j(i)}$ el error experimental. Las variables de respuesta fueron tiempo de persistencia del antibiótico en la leche, expresado en horas. Se crearon rangos de volumen de producción, días en leche y tiempo de persistencia antibiótica. Los datos fueron analizados mediante tablas de contingencia, prueba de χ^2 de independencia, que permitieron inferir el efecto tratamiento sobre la respuesta de persistencia del antibiótico; esto cotejando el valor de la tabla de χ^2 , incluso el análisis de los grados de libertad (gl). Además, se establecieron correlaciones estadísticas mediante determinación del coeficiente Rho de Spearman, siguiendo lo descrito por Restrepo y Gonzales (2007), y posterior a la validación de los supuestos estadísticos. Los datos fueron analizados mediante el uso del software SPSS® versión 20 para Windows (IBM, EE. UU.).

Resultados y discusión

Un total de 115 muestras fueron recolectadas y distribuidas en seis tratamientos con siete antimicrobianos, como se muestra en la tabla 1. Esta distribución de tratamientos se debe a la facilidad de medicamentos que los ganaderos proporcionaron para el trabajo de investigación.

Tabla 1. Distribución de tratamientos

Antibiótico	Numero de muestras	Porcentaje
Ceftiofur	28	24,3%
Oxitetraciclina	23	20%
Tilosina	17	14,8%
Espiramicina	13	11,3%
Amoxicilina	20	17,4%
Cloxacilina-Ampicilina	14	12,2%
Total	115	100%

Análisis de residualidad de antibióticos

Un estudio realizado por Báez *et al.* (2009) evaluó la residualidad en leche de una suspensión inyectable a base de ceftiofur sódico (50 mg/ml) en seis vacas de producción de leche, provenientes de tres fincas de la Sierra (Ecuador) y analizadas con la prueba microbiológica Copan Milk Test (Stand-Alone Company, Italia), y se obtuvieron resultados que indicaron que el compuesto activo no tiene residualidad en leche. Otro estudio realizado en 30 muestras de leche a tres concentraciones de ceftiofur evaluó la sensibilidad de las pruebas microbiológicas para la detección del antimicrobiano en la leche, tanto para la prueba Copan Milk Test (Stand-Alone Company, Italia) como para el Delvotest SP-NT (DSM, Holanda), que demostró que el límite de detección del antibiótico en leche, para las dos pruebas, debe ser igual o superior a los 100 µg/l (Borrás, 2011), en comparación con un estudio realizado por la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), en asocio con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el cual recuperaron, mediante cromatografía líquida de alta precisión (HPLC), 50 µg/l de desfuroilceftiofur (residuo con actividad antimicrobiana) en leche que no superaron el límite máximo de residualidad (LMR) permitido para este antibiótico, el cual es de 100 µg/L (FAO/OMS, 1996). Para el presente estudio, se trataron 28 vacas con ceftiofur, de las cuales el 89,3% fueron negativas a trazas del antibiótico (Tabla 2). Según los resultados obtenidos por otros autores y comparados con los del presente estudio, se puede inferir que la prueba microbiológica tiene escasa sensibilidad para detectar trazas del antibiótico, sin embargo, el medicamento no tiene tiempo de retiro porque no supera los LMR establecidos por el Comité. Para el 10,7% restante de vacas tratadas con ceftiofur, se utilizó un producto comercial de combinación con meloxicam, un antiinflamatorio no esterooidal (AINE), el cual dio una persistencia en leche de 24 a 60 horas; los resultados obtenidos pueden ser atribuibles a la capacidad de diferente unión a proteínas plasmáticas de los dos compuestos utilizados, que, en este caso, es del 99% para los AINE (Bueno, 2009) y del 92% para el ceftiofur (*Manual de laboratorio farmacología veterinaria*, 2011), por lo tanto, el compuesto de mayor afinidad a proteínas plasmáticas desplaza al de menor afinidad, y aumenta la fracción libre de este último (Botana *et al.*, 2002). La fracción libre incrementa la cantidad de fármaco para difundir libremente a través de los tejidos (Anadón *et al.*, 2011) con mayor distribución del antimicrobiano en la glándula mamaria (Boggio y Litterio, 2010); por consiguiente, para este caso, se puede inferir que aumentaría la concentración del antimicrobiano

en la leche, haciendo detectable el fármaco por la prueba microbiológica (kit Delvotest SP-NT).

Tabla 2. Tiempo de persistencia de ceftiofur en leche

Antibiótico	Tiempo de persistencia en leche	Número de muestras	Porcentaje
Ceftiofur	0 horas	25	89,3%
	24 horas	2	7,1%
	60 horas	1	3,6%

Otro estudio realizado en 138 vacas tratadas con una variedad de productos antibióticos en granjas lecheras del suroeste de Ontario (Canadá), dentro de las cuales se trataron 17 vacas con oxitetraciclina, reportó que la persistencia del antimicrobiano no supera las 72 horas (McEwen *et al.*, 1992). Para esta investigación, un 8,7% de los resultados concuerda con los obtenidos por los investigadores antes nombrados; el 91,3% restante oscila entre 96 y 156 horas de persistencia (Tabla 3), coincidiendo con los resultados obtenidos por San Martín *et al.* (1995). Por su parte, la variabilidad individual observada en relación con los tiempos de retiro puede ser atribuida, principalmente, a las diferencias fisiológicas entre los individuos, tal como ha sido mencionado por San Martín *et al.* (1995). Otro aspecto para tener en cuenta, en la diferencia de los resultados obtenidos y los observados en el trabajo de McEwen, es la cantidad de ordeños por día que pueden manejar en lecherías especializadas, los cuales son superiores a los realizados en lecherías tropicales, por lo tanto, la tasa de excreción del antibiótico en la leche puede ser más alta en este último caso.

Tabla 3. Tiempo de persistencia de oxitetraciclina en leche

Antibiótico	Tiempo de persistencia en leche	Número de muestras	Porcentaje
Oxitetraciclina	72 horas	2	8,7%
	96 horas	1	4,3%
	132 horas	2	8,7%
	144 horas	15	65,2%
	156 horas	3	13,1%

Otro aparte del estudio incluye el tratamiento de 17 vacas con tilosina (Tabla 4), de las cuales el 94,1% marcó un tiempo de persistencia entre 108-120 horas que son comparables a los resultados

obtenidos por Rico y Ferraro (2010), en un grupo de cinco vacas, después de la inyección intramuscular de 17,6 mg diarios de tilosina por kilogramo de peso. Durante cinco días los residuos en la leche persistieron en un rango de tiempo de 108-144 horas, detectados por un método microbiológico en el que se empleó *Sarcina lutea* como microorganismo de experimentación. El 5,9% de animales del estudio actual tuvo una persistencia de tilosina en la leche de 168 horas, lo cual puede ser atribuible a un manejo inadecuado de las muestras que hayan tenido contacto con desinfectantes o a procesos patológicos que modifican la permeabilidad de la glándula mamaria y que hacen que el medicamento se elimine lentamente.

Tabla 4. Tiempo de persistencia de tilosina en leche

Antibiótico	Tiempo de persistencia en leche	Número de muestras	Porcentaje
Tilosina	108 horas	10	58,8%
	120 horas	6	35,3%
	168 horas	1	5,9%

Las muestras de leche de seis vacas tratadas con espiramicina y analizadas mediante HPLC determinaron una concentración de 1 mg/L después de ocho ordeños (cuatro días) y 0,09 mg/L a los 17 ordeños (8,5 días) (OMS, 1991). Datos similares obtuvieron Renard *et al.* (1994), con tiempos de 85 – 105 horas de persistencia del antibiótico en leche. Para el presente estudio, el 69,2% de los resultados obtenidos (Tabla 5) coincide con los observados en el trabajo de Renard *et al.* (1994), y el porcentaje restante está dentro del rango de tiempo de persistencia mostrado en el trabajo realizado por la OMS (Levy, 1997).

Tabla 5. Tiempo de persistencia de espiramicina en leche

Antibiótico	Tiempo de persistencia en leche	Número de muestras	Porcentaje
Espiramicina	96 horas	1	7,7%
	108 horas	9	69,2%
	120 horas	1	7,7%
	144 horas	2	15,4%

Cerutti *et al.* (2002) analizaron, mediante una prueba microbiológica (Charm® AIM-96), muestras

de leche de seis vacas medicadas con amoxicilina, y determinaron un tiempo de persistencia del antibiótico en leche de 84 horas en siete ordeños, que concuerda con el 65% de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación (Tabla 6). El 35% restante de los resultados marcaron una persistencia entre 48 y 72 horas, coincidiendo con los resultados obtenidos por San Martín *et al.* (1995).

Tabla 6. Tiempo de persistencia de amoxicilina en leche

Antibiótico	Tiempo de persistencia en leche	Número de muestras	Porcentaje
Amoxicilina	48 horas	1	5%
	72 horas	6	30%
	84 horas	13	65%

Referente a tratamientos intramamarios, Booth (citado por Ocampo y Sumano, 2006), en 1986, realizó un estudio con antimicrobianos comerciales de diferentes bases farmacológicas, y encontró que, para la combinación cloxacilina-ampicilina, el tiempo de persistencia fue de 60 horas, sin variación a lo estipulado para el producto comercial; en contraste al estudio actual, se encontró que el 42,9% de los resultados obtenidos concuerdan con los observados en la investigación antes nombrada, pero no se encontró variación en el tiempo de retiro especificado por las casas comerciales de estos productos. El 57,1% restante de los resultados obtenidos en la investigación marcó una persistencia del antibiótico por 48 horas (Tabla 7), compatible con los tiempos de retiro especificados por Ocampo y Sumano (2006). Aunque hubo una pequeña variación de los resultados obtenidos en el estudio, se puede pensar que las diferencias en las formulaciones de varias casas farmacéuticas influyen sobre la tasa de eliminación del medicamento. En este sentido, San Martín *et al.* (1998) reportan que los excipientes en que se vehiculiza el antibiótico inciden en la liberación y eliminación de un fármaco. Otro aspecto por tener en cuenta es el tamaño de partícula del principio activo, como lo reporta Ehinger y Kietzmann (1998): que las formas micronizadas (<10 µm) alcanzan mayores concentraciones en el tejido mamario en comparación a las partículas grandes (>40 µm); en este caso, se puede inferir que, al haber mayor unión del fármaco a proteínas tisulares, la fracción libre disminuye en la leche y, por ende, el tiempo de eliminación será menor.

Tabla 7. Tiempo de persistencia de cloxacilina-ampicilina en leche

Antibiótico	Tiempo de persistencia en leche	Número de muestras	Porcentaje
Cloxacilina-ampicilina	48 horas	8	57,1%
	72 horas	6	42,9%

Un factor importante que puede modificar los resultados de las pruebas microbiológicas es la presencia de inhibidores naturales en la leche, como la enzima lactoperoxidasa (LP), que, bajo la influencia de otros componentes, como el peróxido de hidrogeno (H₂O₂) y el tiocianato (SCN), dependiendo del tipo de alimentación, activan la enzima lactoperoxidasa, que ejerce una acción inhibitoria sobre una gran variedad de microorganismos grampositivos y gramnegativos (Althaus *et al.*, 1998). Referente a esto, se puede inferir que la acción de dicho sistema puede producir inhibición de los microorganismos del kit Deltovest SP-NT utilizado para el análisis de la investigación presente.

Althaus *et al.* (1998) observaron que las enzimas LP y H₂O₂ disminuyen su concentración a medida que avanza los días de lactación, por lo tanto, la concentración de estas enzimas resultan insuficientes para activar el sistema. Los autores sugieren la necesidad de realizar investigaciones sobre la influencia de las pruebas microbiológicas en la determinación de residuos de antibióticos y su correlación con la alimentación y tiempo de lactancia del animal.

Análisis de correlación

Los resultados de correlación obtenidos en el presente estudio muestran que la relación que existe entre el tipo de antibiótico y tiempo de persistencia ($\chi^2 = 220,666$; $gl = 15$; $p = 0,000$) supera, en gran medida, los recuentos esperados ($\chi^2 = 7,26$), y, como la significancia es menor de 0,05, se rechaza la hipótesis nula, lo que indica que existe un grado de relación alto entre estas dos variables.

En la relación de volumen de producción frente a tiempo de persistencia, se encontró un valor ($\chi^2 = 0,813$; $gl = 3$; $p = 0,846$) que supera al valor crítico esperado ($\chi^2 = 0,35$); sin embargo, la significación es mayor de 0,05, por lo tanto, se acepta que el volumen de producción no influye sobre el tiempo de persistencia del antibiótico.

Para las variables días en leche frente a tiempo de persistencia, con ($X^2=17,486$; $gl = 15$; $p = 0,291$), es mayor del valor crítico esperado ($X^2 = 7,26$) y de la significación 0,05, por lo tanto, se acepta que los días en leche no tienen correlación sobre el tiempo de persistencia del antibiótico.

En relación con las variables edad del animal y tiempo de persistencia del antibiótico, los resultados ($X^2 = 10,612$; $gl = 3$; $p = 0,014$) son mayores del valor esperado ($X^2 = 0,35$); sin embargo, como el valor de significación es menor de 0,05, se rechaza H_0 y, por lo tanto, existe una influencia de la edad del animal sobre el tiempo de persistencia del antibiótico.

Asimismo, el análisis de correlación Rho de Spearman arrojó solo significancia de correlación para antibiótico frente a tiempo de persistencia (0,402; $p = 0,00$), días en leche frente a tiempo de persistencia (0,232; $p = 0,014$) y edad frente a tipo de antibiótico (0,258; $p = 0,006$).

Control de residuos en Colombia

En Colombia, no se cuenta aún con datos precisos y legales de los niveles de tolerancia para cada medicamento utilizado en bovinos productores de leche, por lo que se recurre, con frecuencia, a los datos contenidos en el *Codex alimentarius*. Desde 1998 Colombia, mediante el Decreto 977 de 1998, crea oficialmente el Comité Nacional del *Codex Alimentarius* para formular políticas relacionadas con los procesos adelantados en la Comisión Mixta FAO/OMS de este organismo (Ministerio de Salud, 1998), en la que se incluye la regulación de residuos de medicamentos en productos animales.

De igual forma, para contribuir con la calidad de los productos de origen bovino, en el 2004 se crea por Ley de la República el Sistema Nacional de Identificación e Información de Ganado Bovino (SINIGAN); esta iniciativa pretende de manera gradual lograr la identificación total del hatillo nacional y reconocer la procedencia de un bovino o de sus productos apoyando así la salud pública nacional (Congreso de la República de Colombia, 2004).

La entrada de productos importados que compiten con los locales en calidad, trazabilidad y precio, obliga a los ganaderos a mejorar la calidad e inocuidad con el objeto de mantener y mejorar su posición dentro del mercado interno, por lo cual se introduce un sistema de acciones con el propósito de orientar al productor primario en buenas prácticas ganaderas para la producción de leche, las cuales están reglamentadas por el Decreto 616 de 2006, expedido por el Ministerio de la Protección Social, el

Ministerio de Agricultura y Desarrollo Rural, y por la Resolución 3585 de 2008, del Instituto Colombiano Agropecuario (ICA).

En Colombia han sido varios los estudios que se han desarrollado con respecto a la residualidad de fármacos en alimentos de origen animal; sin embargo, muchos de estos no han sido divulgados masivamente a través de comunicaciones científicas, lo que impide vislumbrar claramente el avance real del país en esta materia (Lozano y Arias, 2008).

Los antimicrobianos representan una gran proporción de medicamentos utilizados en animales destinados al consumo o sus derivados, siendo los grupos más destacados los β -lactámicos (penicilinas sintéticas y cefalosporinas), tetraciclinas (oxitetraciclina), macrólidos (espíramicina y tilosina), entre otros (Boggio y Litterio, 2010), y, aunque las casas farmacéuticas, dentro de sus recomendaciones de uso de estos medicamentos, incluyen tiempo de retiro, los estados metabólicos, edad, volumen de producción del animal, entre otros, influyen en la tasa de eliminación del medicamento y, por ende, la residualidad de este se verá modificada. Con este estudio, se buscó establecer los tiempos de retiro dependientes de los factores antes mencionados, procurando ofrecer un producto inocuo para el consumo humano y que, además, mitigue el impacto de este en la economía del productor.

Conclusiones

Colombia carece de información sólida sobre el estatus sanitario de residuos en alimentos de origen animal, así como de sistemas de diagnóstico, que permitan cuantificar esta problemática, por lo tanto, se requiere incrementar la cantidad de trabajos referentes a la residualidad, con el fin de evaluar si las recomendaciones de los laboratorios farmacéuticos son adecuadas y así contribuir a la misión de la protección de la salud pública.

Los resultados del presente artículo permiten inferir que los tiempos de retiro de los antibióticos deben ser reevaluados con el fin de dar una mayor certeza en campo de los residuos de estos fármacos en productos de consumo humano, específicamente la leche.

La oxitetraciclina fue el antibiótico que demostró mayor duración en la leche sin excluir la alta persistencia de antibióticos pertenecientes a otros grupos funcionales.

Referencias

- Althaus, R.L., Molina, M.P., Corman, I.M., Fernández, N., Rodríguez, M., 1998. Estudio del sistema lactoperoxidasa en la leche de oveja. *Producción Ovina y Caprina XXIII*, pp. 163-166.
- Anadón, N.A., Barros, S.C., Castellanos, S.V., Díaz, P.P., Martínez, L.M., Zorraquino, L.M., 2011. Leche: de la producción al consumo. Sistema de control higiénico sanitario. http://www.institutotomaspascual.es/publicacionesactividad/publi/Curso_Leche_RACVE_4.pdf (consultado 10 de mayo de 2012).
- Báez, F., Ruiz, H.F., Rodríguez, I.L., 2009. Evaluación de la residualidad en leche de una suspensión antibiótica inyectable sobre la base de ceftiofur sódico en vacas lecheras de la Sierra de Machachi-Ecuador. <http://www.agrovetmarket.com/pdf/antibiotico/Revisi%F3n%20Trab%20de%20Campo%20Nov%202009/Crex%20Residualidad%202009.pdf> (consultado 17 de mayo de 2012).
- Boggio, J.C., Litterio, N.J., 2010. Problemática de antimicrobianos y residuos en leche. Cátedra de Farmacología. Universidad Católica de Córdoba, Argentina. <http://www.aprocal.com.ar/wp-content/uploads/FarmacocineticaResiduos.htm.pdf> (consultado 8 de junio de 2012).
- Borrás, L.M., 2011. Evaluación de los métodos de cribado para el control de la presencia de antibióticos en la leche cruda de vaca. *Disertación doctoral, Universitat Politècnica de València*. España.
- Botana, L.L., Landoni, M.F., Jiménez, T.M. *Farmacocinética*. En: *Farmacología y terapéutica veterinaria*. Madrid, España: McGraw Hill; 2002, pp. 33-43.
- Bueno C.J., 2009. *Interacciones fármaco-proteína en estados excitados*. Disertación doctoral, Universitat Politècnica de València. España.
- Cerutti, R.D., Althaus, R.L., Barbero, F., Litterio, N., Boggio, J.C., 2002. Utilización de un método de inhibición microbiológica para la determinación del tiempo de retirada de amoxicilina en leche. *Revista FAVE-Ciencias Veterinarias* 1, 65-69.
- Congreso de la República de Colombia, 2004. Ley N.º 914 de 21 de octubre. Bogotá, Colombia.
- Cottrino, V., Gaviria, B., 2003. Manejo integrado de plagas y enfermedades en explotaciones ganaderas. Mastitis y calidad de la leche. <http://www.fedegan.org.co/81manejoIntegrado.html> (consultado 15 de junio de 2012).
- Ehinger, A.M., Kietzmann, M., 1998. Aspectos farmacocinéticos de la terapia antimastítica. Instituto de Farmacología, Toxicología y Farmacia, Universidad Veterinaria de Hannover. Alemania.
- FAO, 2006. *Uso de antimicrobianos en animales de consumo, incidencia del desarrollo de resistencias en salud pública*. Roma, Italia.
- FAO/OMS, 1996. *Evaluación de residuos de ciertos fármacos de uso veterinario en los alimentos*. 45.º informe del comité mixto FAO/OMS de expertos en aditivos alimentarios. Ginebra, Suiza.
- Levy, S., 1997. Antibiotic disruption of microbial ecology. Report and Proceedings of a WHO Meeting. Berlin, Germany.
- Lozano, A.M., Arias, M.D., 2008. Residuos de fármacos en alimentos de origen animal: panorama actual en Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias* 21, 121-135.
- Manual de laboratorio farmacología veterinaria. *Farmacocinética, distribución*, 2011. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México.
- http://www.ciid.politicas.unam.mx/archivos/farma_vet/m_farma_archivos/textos/farmacocineticadistribucion.pdf (consultado 7 de mayo de 2012).
- McEwen, S.A., Black, W.D., Meet, A.H., 1992. Antibiotic residues (bacterial inhibitory substances) in the milk of cows treated under label and extra-label conditions. *Canadian Veterinary Journal* 33, 527-534.
- Ministerio de Salud, 1998. Decreto N.º 977 de 29 de mayo de 1998. Bogotá, Colombia.
- Ocampo, C.L., 2006. *Residuos de fármacos en productos de origen animal*. <http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/departamentos/.../BtRgClig011.pdf> (consultado 30 de mayo de 2012).
- Ocampo, C.L., Sumano, L.H. *Quimioterapia de las enfermedades microbianas*. En: *Farmacología veterinaria*. México D.F.: McGraw Hill; 2006, pp. 169-292.
- Parra, T.M., Peláez, S.L., Londoño, A.J., Pérez, A.N., Rengifo, B.G., 2003. Los residuos de medicamentos en la leche. Problemática y estrategias para su control. *Corpoica*, pp. 33-54.
- Renard, L., Henry, P., Sanders, P., Laurentie, M., Delmas, J. M., 1994. Determination of spiramycin and neospiramycin in plasma and milk of lactating cows by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B* 657, 219-226.
- Restrepo, L.F., Gonzales, J., 2007. De Pearson a Spearman. *Revista Colombiana Ciencias Pecuarias* 20, 183-192.
- Rico, S.L., Ferraro, D.G., 2010. *Residuos de medicamentos de uso veterinario*. APROCAL. http://www.aprocal.com.ar/wp-content/uploads/residuos_de_medicamentos.htm.pdf (consultado 5 de julio de 2012).
- San Martín, N.B., Rojas, E.V., Orellana, V.C., Pedraza, C.C., Zurich, Z.L., 1995. Evaluación de los tiempos de resguardo en la leche de vacas en lactancia de dos antibióticos de larga acción: amoxicilina LA y oxitetraciclina LA. <http://www.revistas.uchile.cl/index.php/ACV/article/viewArticle/10448> (consultado 17 de junio de 2012).
- San Martín, B., Rojas, V., Martínez, C., Puga, J., 1998. Evaluación de los periodos de resguardo de diferentes antibióticos de aplicación intramamaria en vacas con mastitis clínica. <http://www.revistas.uchile.cl/index.php/ACV/article/viewArticle/4811/4696> (consultado 10 de mayo de 2012).

ANEXO N° 10
ETIQUETAS, FOLLETOS(PROSPECTO) Y PROYECTO DE EMPAQUE.

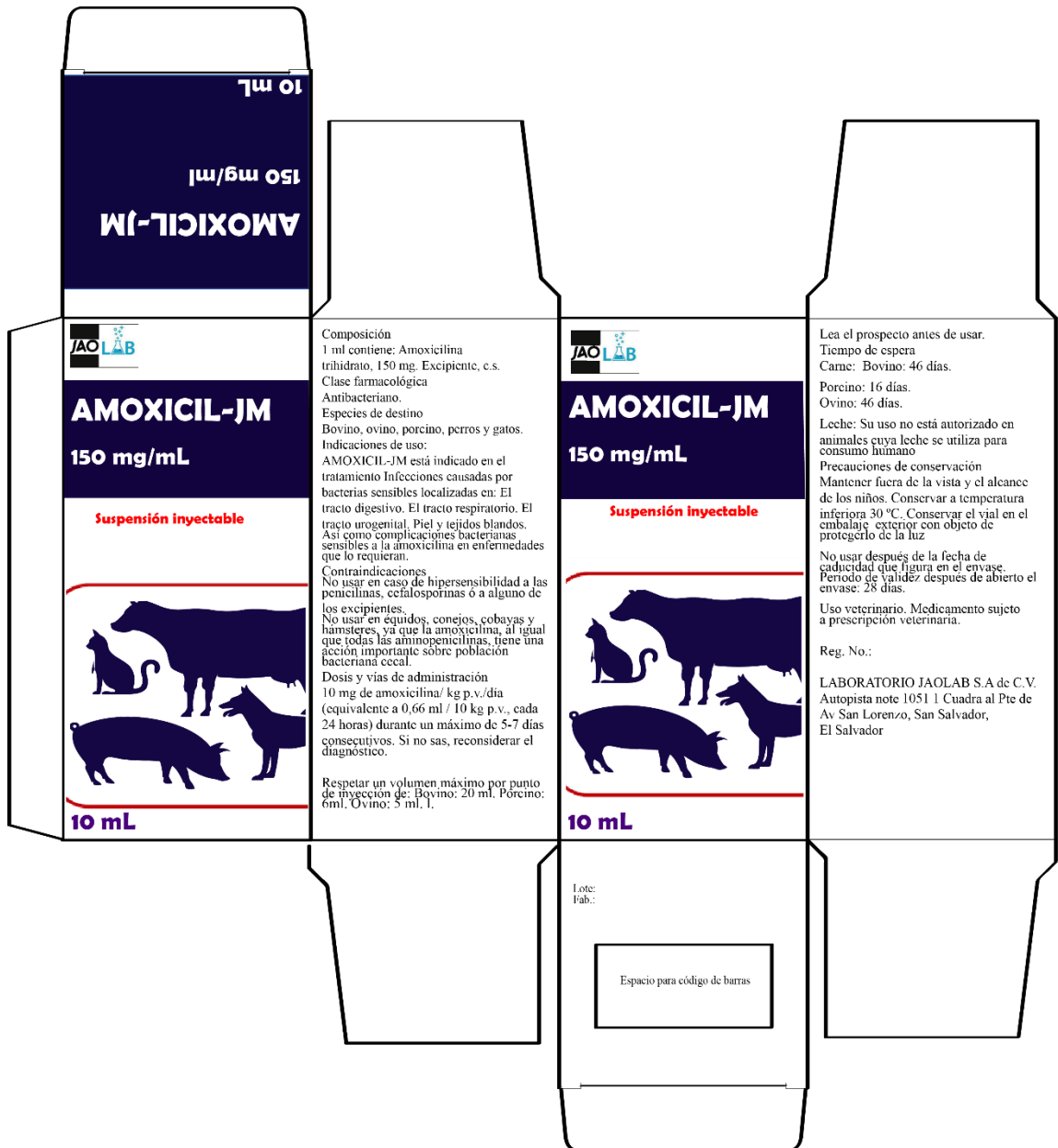


Figura N° 4: Material de empaque para frascos de 10 mL.

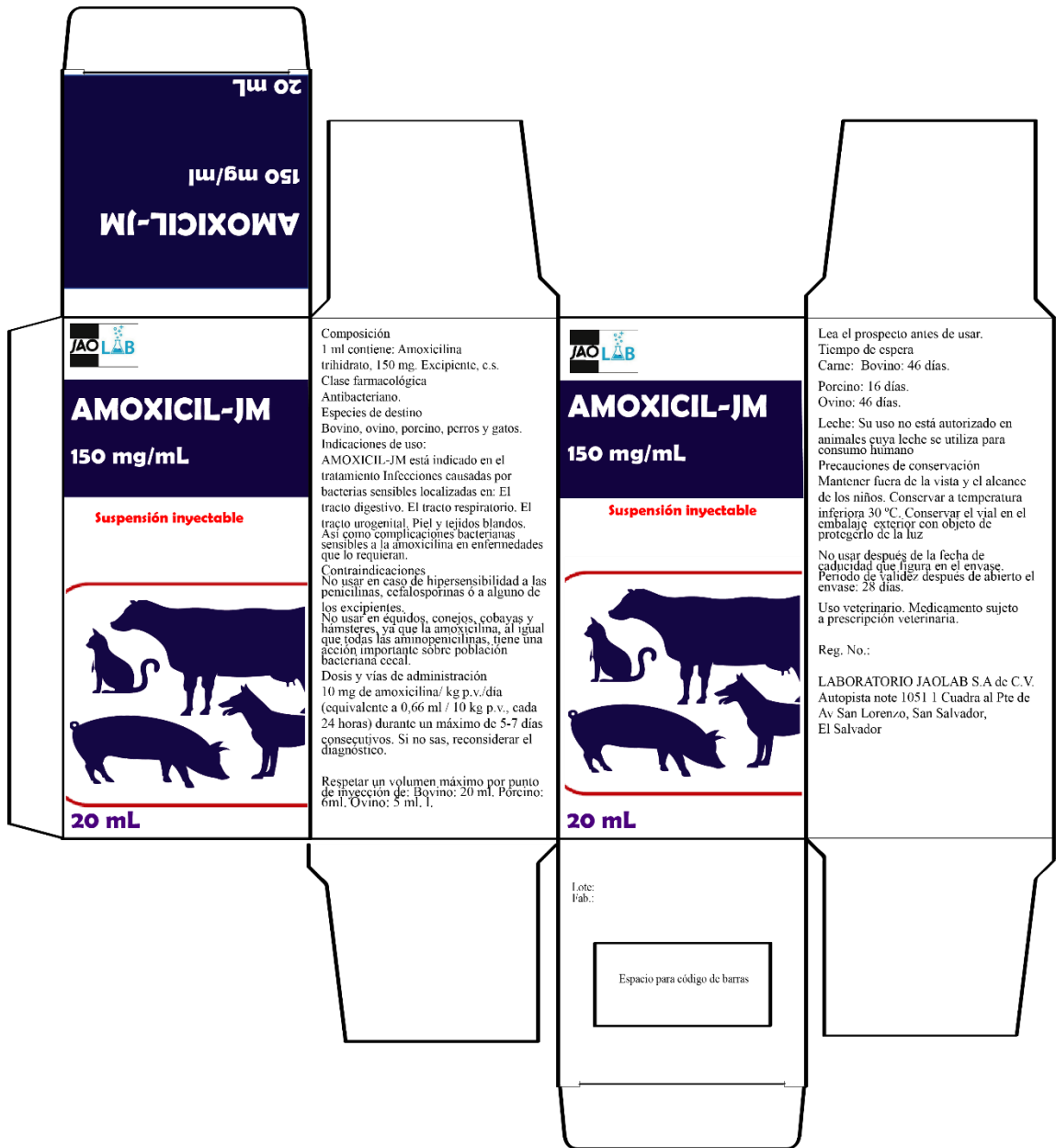


Figura N° 5: Material de empaque para frascos de 20 mL.

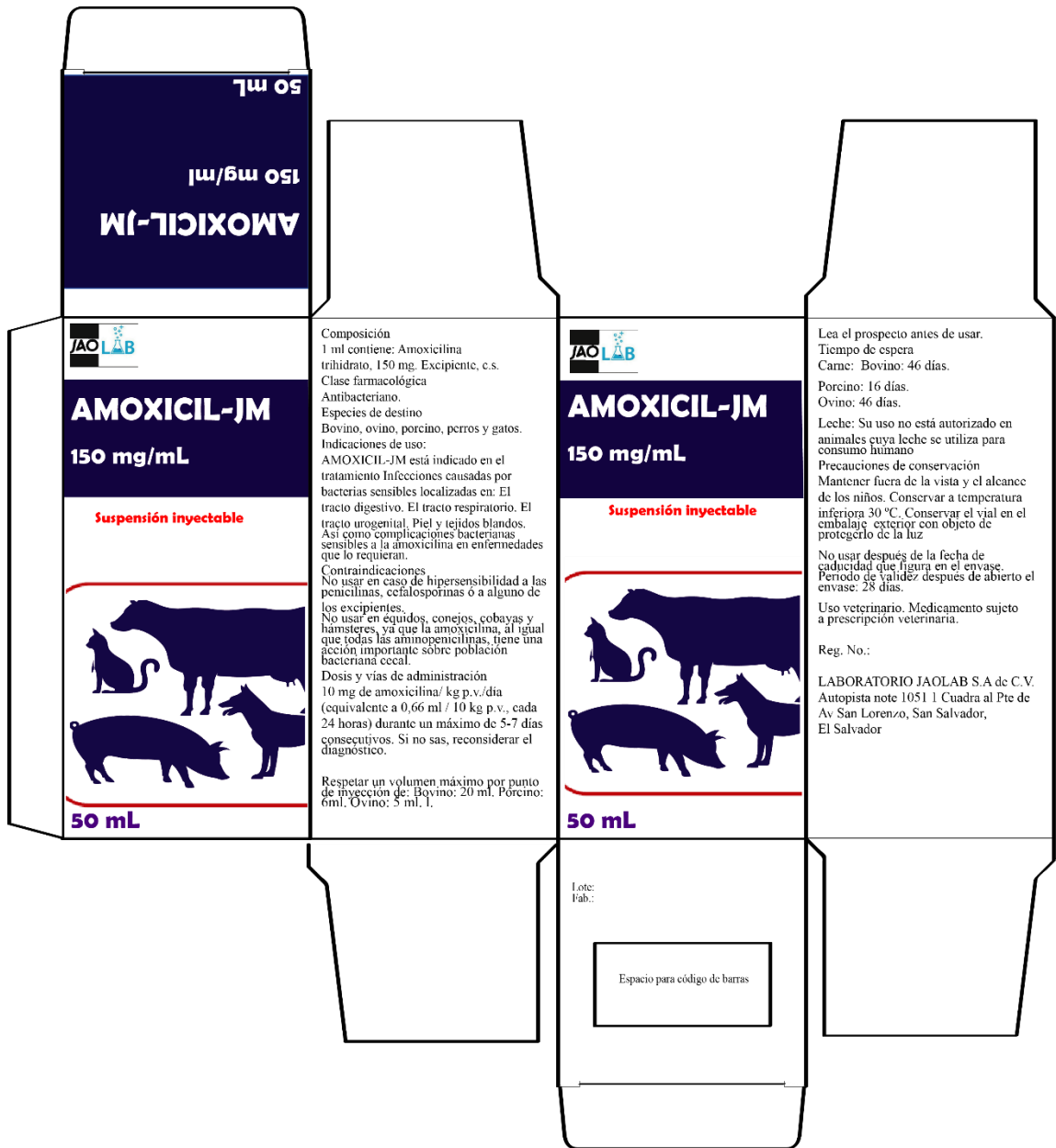


Figura N° 6: Material de empaque para frascos de 50 mL.

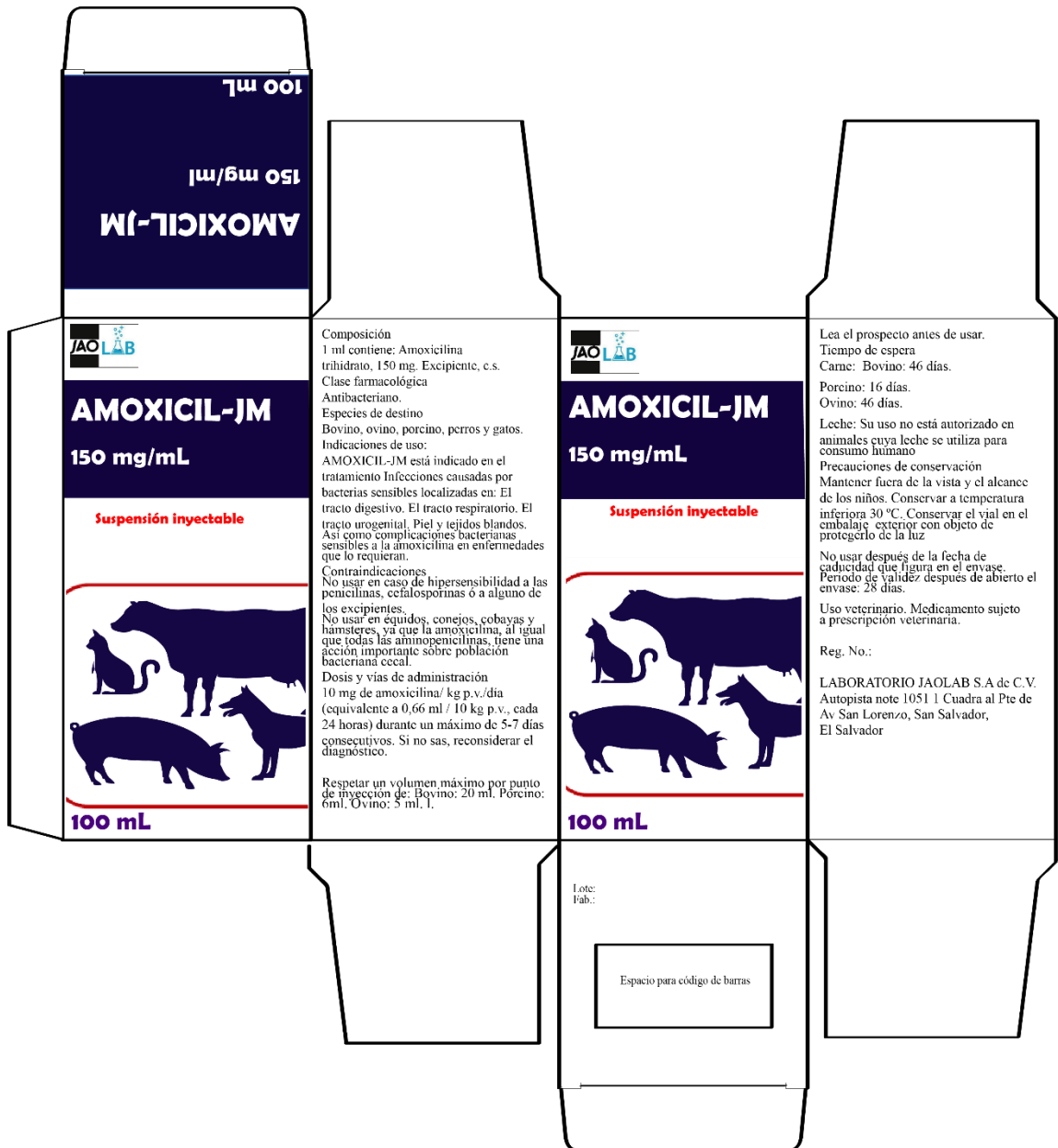


Figura N° 7: Material de empaque para frascos de 100 mL.

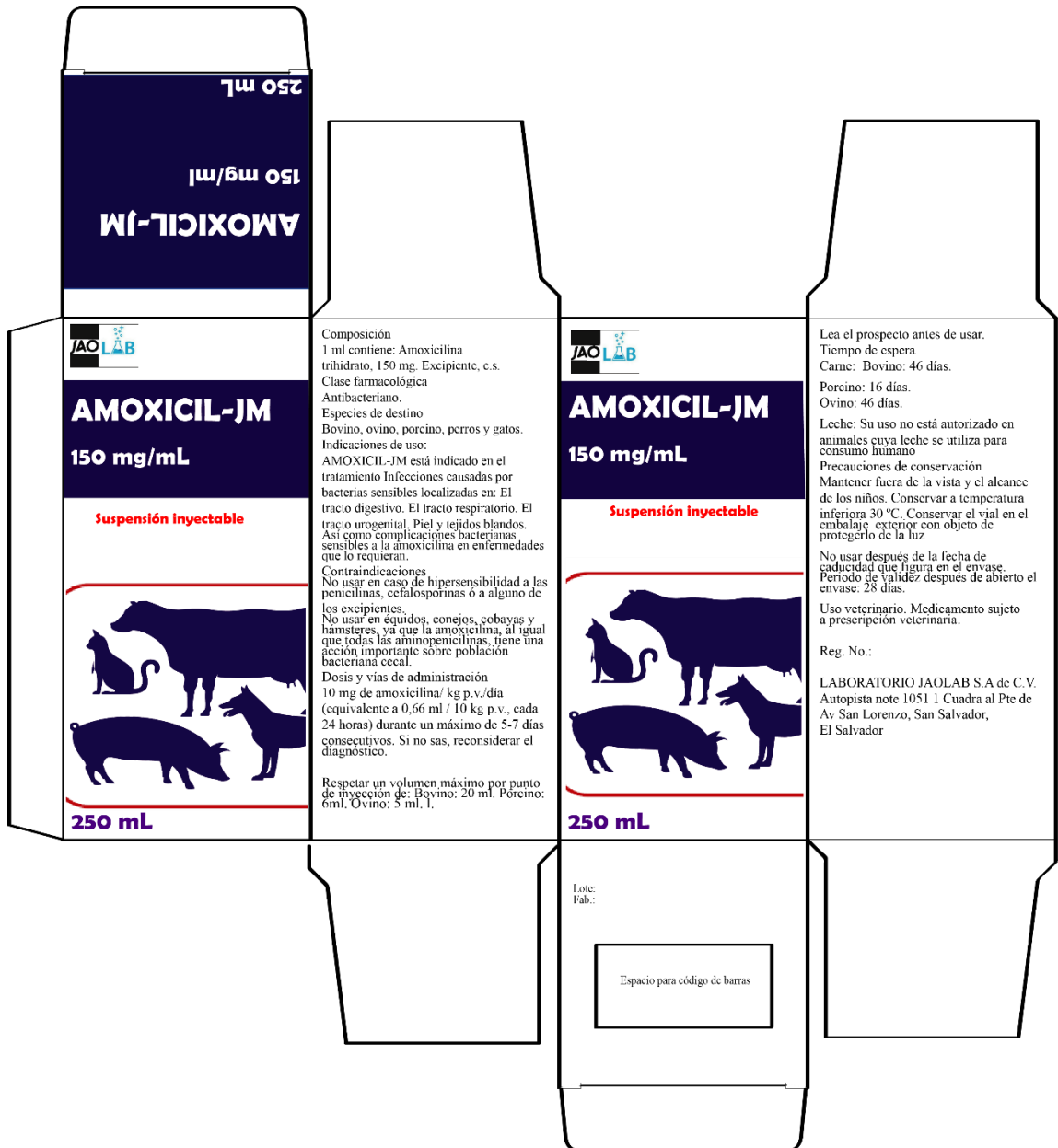



Figura N°8: Material de empaque para frascos de 250 mL.



AMOXICIL-JM
150 mg/mL
Suspensión inyectable

Composición
1 ml contiene: Amoxicilina (trihidrato), 150 mg.
Excipiente c.s.

AMOXICIL-JM 150 mg/ml suspensión inyectable
Amoxicilina (trihidrato)
Antibacteriano.

Modo y vías de administración
intramuscular en bovino, ovino y porcino.
intramuscular o subcutánea en perros y gatos.

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños. Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Conservar el vial en el embalaje exterior con objeto de protegerlo de la luz. No usar después de la fecha de caducidad que figura en el envase. Periodo de validez después de abierto el envase: 28 días.

TIEMPO DE ESPERA Carne:
Bovino: 46 días. Porcino: 16 días. Ovino: 46 días. Leche: Su uso no está autorizado en animales cuya leche se utiliza para consumo humano.

Nº de Registro

LABORATORIO JAOLAB S.A de C.V.
Autopista note 1051 1 Cuadra al Pte de Av San Lorenzo, San Salvador, El Salvador

Lote:
Fab.:
CAD:

Figura N° 9: Material de empaque etiqueta general



AMOXICIL-JM 150 mg/ml

Suspensión inyectable
Amoxicilina

Composición
1 ml contiene: Amoxicilina (trihidrato), 150 mg.
Excipiente, c.s.

Clase farmacológica
Antibacteriano.

Indicaciones
AMOXICIL-JM Infecciones causadas por bacterias sensibles localizadas en: El tracto digestivo, El tracto respiratorio, El tracto urógenital, Piel y tejidos blandos. Así como complicaciones bacterianas sensibles a la amoxicilina en enfermedades que lo requieran

Contraindicaciones
No usar en caso de hipersensibilidad a las penicilinas, cefalosporinas o a alguno de los excipientes. No usar en equinos, conejos, cobayas y hamsters, ya que la amoxicilina, al igual que todas las aminopenicilinas, tiene una acción importante sobre población bacteriana ceal.

Reacciones adversas
Posibles reacciones de hipersensibilidad cuya gravedad puede variar desde una simple urticaria hasta un shock anafiláctico. Ocasionalmente puede producirse reacción tisular en el punto de inyección. Sintomatología gastrointestinal (vómitos, diarrea y ocasionalmente colitis) principalmente en herbívoros. Suprainfecciones por microorganismos no sensibles tras su uso prolongado. Ocasionalmente puede producir disrasias sanguíneas.

Especies de destino
Bovino, ovino, porcino, perros y gatos.

Posología para cada especie, modo y vías de administración
Vía de administración: intramuscular en bovino, ovino y porcino, intramuscular o subcutánea en perros y gatos. Dosis para todas las especies: 10 mg de amoxicilina/ kg p.v./día (equivalente a 0.66 ml / 10 kg p.v.; cada 24 horas) durante un máximo de 5-7 días

consecutivos

Carne: Bovino: 46 días. Porcino: 16 días. Ovino: 46 días. Leche: Su uso no está autorizado en animales cuya leche se utiliza para consumo humano

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACION Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños. Conservar a temperatura inferior a 30 °C. Conservar el vial en el embalaje exterior con objeto de protegerlo de la luz. No usar después de la fecha de caducidad que figura en el envase. Periodo de validez después de abierto el envase: 28 días.

Eliminación
Los medicamentos no deben ser eliminados vertiéndolos en aguas residuales o mediante los vertidos domésticos. Pregunte a su veterinario cómo debe eliminar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas están destinadas a proteger el medio ambiente.

Información adicional
Formatos: Viales de 10 ml, 20 ml, 50 ml, 100 mL y 250 ml. Es posible que no se comercialicen todos los formatos.

Uso veterinario. Medicamento sujeto a prescripción veterinaria.

Nº De Registro Sanitario:

LABORATORIO JAOLAB S.A de C.V.
Autopista note 1051 1 Cuadra al Pte de Av San Lorenzo, San Salvador, El Salvador.

Figura N°10: Material de empaque proyecto de inserto.

ANEXO N° 11

GUIA PARA LA ELABORACION DE CONTRATO DE SERVICIOS PROFESIONALES ENTRE EL PROPIETARIO Y EL REGENTE

(Nombre propietario) _____ de _____ años de edad, del domicilio de _____ actuando en calidad de propietario del ESTABLECIMIENTO: _____ del municipio de _____ del departamento de _____

Que en el transcurso de este instrumento se llamará el propietario y (profesional regente) _____ (Grado Académico) _____ Inscrito en el Registro de profesionales que lleva (nombre del centro de estudios) _____

Ubicada en _____

Que se llamará el REGENTE, por medio del presente otorgamos: Que hemos convenido en celebrar el presente contrato de servicios profesionales, sujeto a las cláusulas siguientes:

I. OBJETIVO: El primero como propietario del establecimiento (nombre del establecimiento). _____ situado en (dirección) _____ contrata al

segundo como Regente del establecimiento mencionado, quien tendrá a su cargo la dirección técnica del negocio así como el cumplimiento de las disposiciones de la Ley de Sanidad Vegetal y Animal y demás disposiciones legales vigentes relacionadas con el funcionamiento del establecimiento.

II. PLAZOS: El plazo de este contrato será de un año prorrogable por períodos iguales, contados a partir de la fecha de elaboración del CERTIFICADO DE APROBACION extendido por la División de Registro y Fiscalización de la Dirección General de Sanidad Vegetal y Animal.

III. HONORARIOS: El propietario pagará al regente, en concepto de honorarios, la suma de _____ por mensualidades vencidas y sucesivas.

IV. AVISO DE TERMINACION DEL CONTRATO: En caso de terminación del contrato por cualquier causa, el propietario dará aviso a la División de Registro y Fiscalización sobre la caducidad del mismo para los efectos consiguientes.

V. Este contrato podrá llevar todas las cláusulas que los contratantes tengan a bien estipular siempre que no contraríen el sistema Legal.

NOTA: Este contrato tendrá que ser elaborado mediante escritura pública

ANEXO N° 12

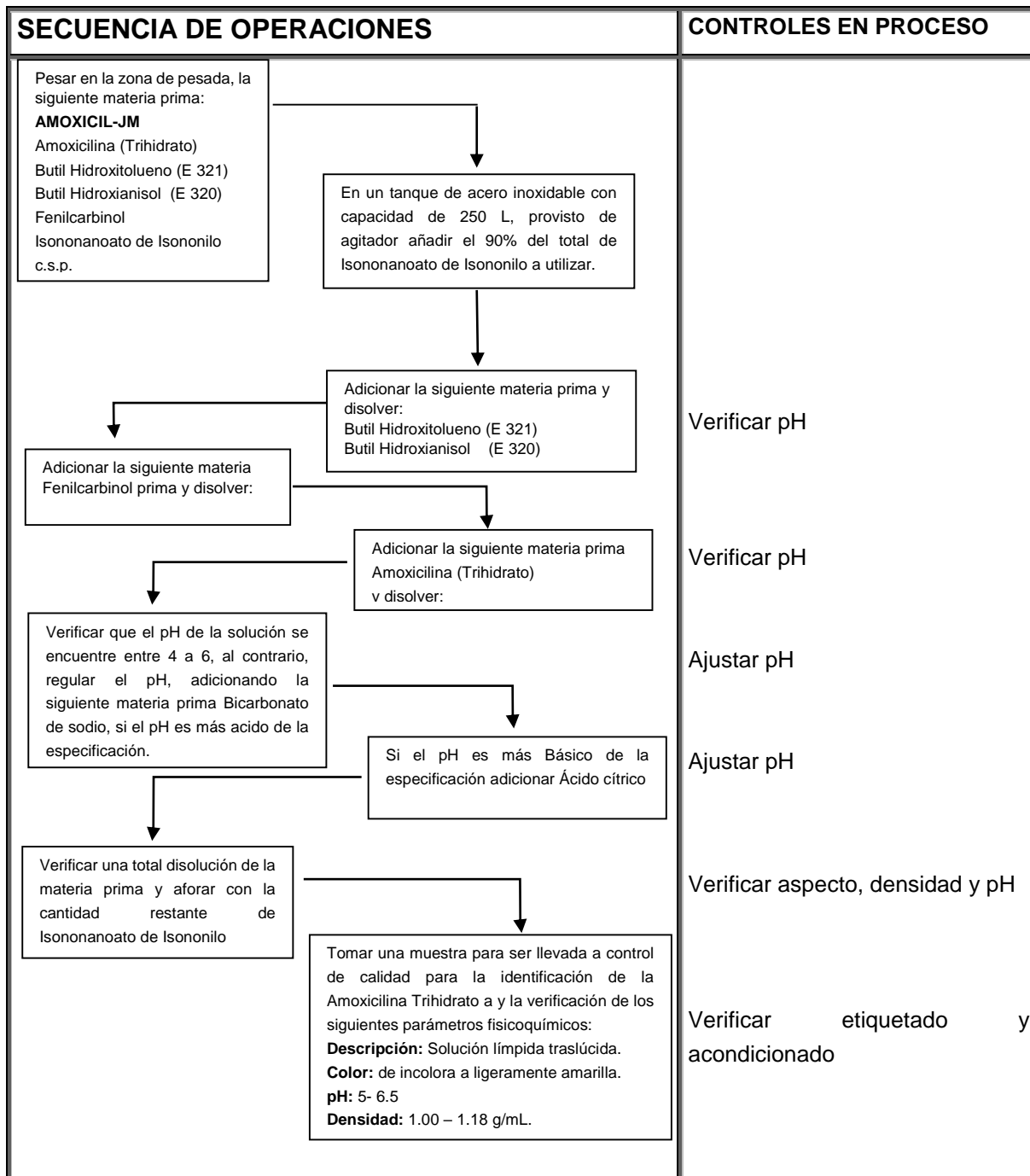


Figura N°11: Flujograma de producción.

ANEXO N° 13
PASOS PARA DESCARGAR LA SOLICITUD DE REGISTRO DEL SITIO WEB
DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA Y GANADERÍA.

PASOS PARA LA DESCARGA DE LA SOLICITUD DE REGISTRO

Paso 1

Dentro de la página principal del MAG la ruta de acceso dentro de la opción de Servicios de la página principal se describe a continuación:

> Portal Ministerio de Agricultura y Ganadería



Figura N°12: Portal del Ministerio de Agricultura y Ganadería.

Paso 2

Buscar el icono de la “Dirección General de Ganadería” y acceder:



Figura N° 13: Icono de la Dirección General de Ganadería.

Paso 3

Buscar el icono de la “Cuarentena Animal y Registro Veterinario” y acceder:



Figura N° 14. Icono de la Dirección de Cuarentena Animal y Registro Veterinario”.

Paso 4

Buscar el icono de la “Registro y renovación de medicamentos veterinarios y productos afines” y acceder:



Figura N° 15. Icono de la Dirección de Registro y renovación de medicamentos veterinarios y productos afines.

Paso 5

Buscar el icono del “Registro y renovación de medicamentos veterinarios y productos afines” y descargar:



Figura N° 16. Página de la Dirección de Registro y renovación de medicamentos veterinarios y productos afines.

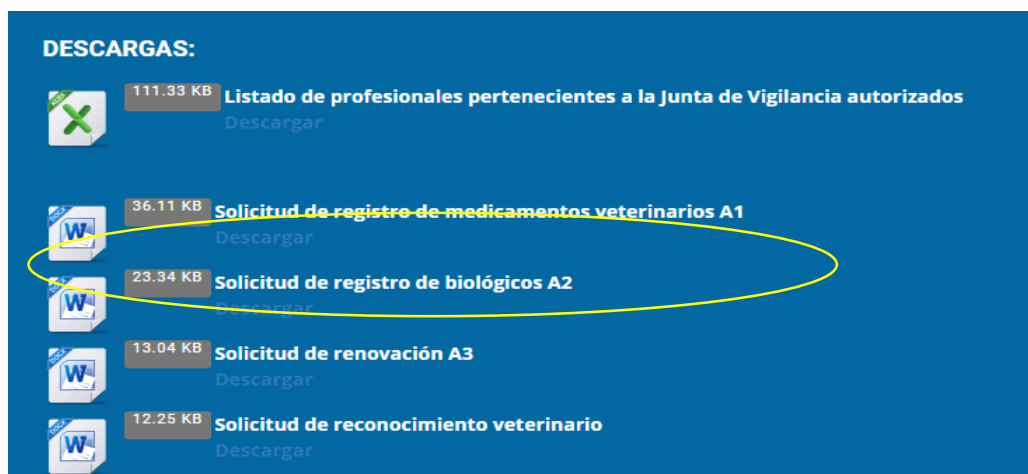


Figura N° 17. Descarga de la solicitud de registro

ANEXO N° 14

DIAGRAMA DE FLUJO DEL PROCESO DE REGISTRO SANITARIO (medicamentos veterinarios)

