

CIRCULAR **MS/AGEMED/CR/112/2020**

A todas las empresas farmacéuticas, laboratorios industriales nacionales, importadoras y distribuidoras de medicamentos reconocidos por Ley N° 1737, profesionales farmacéuticos en la regencia y personal de AGEMED.

Ref.: Socialización de la “Guía de Estudios de Estabilidad de Medicamentos” y Resolución Administrativa No. 895 del 20 de octubre de 2020

La Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud - AGEMED tiene a bien socializar el documento técnico normativo titulado “Guía de Estudios de Estabilidad de Medicamentos”, el cual es una complementación a la regulación vigente, por tanto, se encuentra en conformidad con la Ley del Medicamento N° 1737, Normas de Buenas Prácticas de Manufactura, Guía de Inspección de Buenas Prácticas de Manufactura y demás normativa conexas.

La guía se encuentra disponible en nuestra página web [agemed.gob.bo](https://www.agemed.gob.bo) (Regulación Farmacéutica N° 53) en el siguiente enlace:
https://www.agemed.gob.bo/#regulacion/normas_nacionales

Asimismo, se tiene a bien socializar la Resolución Administrativa No. 895 del 20 de octubre del 2020, la cual aprueba la modificación del contenido de los requisitos de estabilidad del manual para registro sanitario en los puntos 2.4.8., 2.5.11. y 5.2.23. disponible en el siguiente enlace de la página web de la agencia https://www.agemed.gob.bo/#regulacion/legislacion_medicamentos y adjunta a la presente.

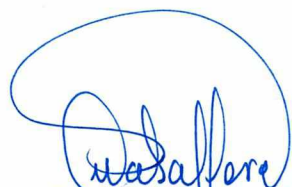
Por la importancia se insinúa tomar debida nota de la circular y socializar la misma.

Atentamente,

La Paz, 10 de noviembre de 2020



Usuario: JGQA
C.c. Arch. DGE-DAC


Dra. Eliana Caballero Vedia
DIRECTORA GENERAL EJECUTIVA a.i.
AGENCIA ESTATAL DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍAS EN SALUD
AGEMED

RESOLUCIÓN ADMINISTRATIVA N° 895 **La Paz, 20 de octubre de 2020**

VISTOS Y CONSIDERANDO:

Que, el Parágrafo I del Artículo 35 de la Constitución Política del Estado - CPE, establece que el Estado en todos sus niveles, protegerá el derecho a la salud, promoviendo políticas públicas orientadas a mejorar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso gratuito de la población a los servicios de salud.

Que, el Artículo 37 del Texto Constitucional, dispone que el Estado tiene la obligación indeclinable de garantizar y sostener el derecho a la salud, que se constituye en una función suprema y primera responsabilidad financiera. Se priorizará la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades.

Que, el Artículo 41 de la CPE establece que el Estado garantizará el acceso de la población a los medicamentos, priorizará los medicamentos genéricos a través del fomento de su producción interna y, en su caso, determinará su importación; y el derecho a acceder a los medicamentos no podrá ser restringido por los derechos de propiedad intelectual y comercialización, y contemplará estándares de calidad y primera generación.

Que, la Ley N° 1737 de 17 de diciembre de 1996, establece en su Artículo 2°. Que la referida Ley regula la fabricación, elaboración, importación, comercialización, control de calidad, registro, selección, adquisición, distribución, prescripción y dispensación de medicamentos de uso humano, así como de medicamentos especiales, como biológicos, vacunas, hemoderivados, alimentos de uso médico, cosméticos, productos odontológicos, dispositivos médicos, productos homeopáticos, y productos medicinales naturales y tradicionales.

Que, la Ley N° 1737 dispone en el artículo 3°.-, que las áreas de aplicación de la referida Ley tienen como fines según el inciso a) Garantizar medicamentos que tengan calidad y eficacia comprobada, preservando que la relación beneficio - riesgo sea favorable a la salud y que sean accesibles a todos los habitantes del país; y el inciso l) Establecer la validación del procesamiento, el control de calidad y estabilidad de los medicamentos.

Que, Artículo 4 del Decreto Supremo N° 25235 de 30 de noviembre de 1998, establece que el Reglamento rige en todo el territorio nacional, en instancias públicas y privadas, sean éstas descentralizadas, civiles, militares, organizaciones no gubernamentales e internacionales e instituciones de carácter social, que desarrollen actividades dentro del ámbito de la ley del Medicamento.

Que, el Artículo 12 del Decreto Supremo N° 25235, establece que el trámite para obtención de Registro Sanitario de todo medicamento reconocido por ley, se iniciará con la presentación en idioma español de la forma farmacéutica, concentración de principio activo, laboratorio y origen, para cada producto; así también, el inciso j) dispone "... Estudios y descripción de los métodos usados para controlar la estabilidad, biodisponibilidad y otras propiedades del producto, particularmente para productos nuevos".

Que, mediante Resolución Ministerial N° 0909 de 7 de diciembre de 2005, emitida por el Ministerio de Salud y Deportes (Actual Ministerio de salud) se aprueba el Manual para Registro Sanitario, conforme en ese entonces al requerimiento de la Unidad de Medicamentos y Tecnologías en Salud – UNIMED (actual Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud – AGEMED), unidad operativa del referido Ministerio.

Que, el parágrafo I del Artículo 2 del Decreto Supremo N° 2905 de 21 de septiembre de 2016, establece la creación de la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud –

AGEMED cuya función es la de regular las actividades de las personas públicas y privadas en el sector de medicamentos y tecnologías en salud.

Que, el parágrafo II del Artículo 2 del Decreto Supremo N° 2905, establece que la AGEMED, se crea sobre la base de la Unidad de Medicamentos y Tecnologías en Salud - UNIMED, y el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos y Toxicología - CONCAMYT formará parte de AGEMED.

Que, la AGEMED al tratarse de una entidad desconcentrada del Ministerio de Salud, con independencia de gestión administrativa, financiera, legal y técnica de conformidad al Artículo 3 del Decreto Supremo N° 2905, puede emitir normas que regulen las acciones de sus regulados, entendiéndose que también puede modificar las normas y procedimientos técnicos ya existentes.

Que, de conformidad al Artículo 7 inciso b), del Decreto Supremo N° 2905 la AGEMED tiene como función emitir disposiciones y procedimientos técnicos en el marco de sus competencias y la legislación vinculada, estas normas de carácter técnico facilitarán los actos de regulación enmarcados en la Buena Gobernanza en Medicamentos, Transparencia y Ética en la gestión.

Que, el inciso c) del Artículo 8 del Decreto Supremo N° 2905, mismo que establece la aprobación de reglamentos, directrices, protocolos, manuales y normas técnicas operativas en el ámbito de medicamentos y tecnologías en salud.

Que, el Reglamento de la AGEMED aprobado mediante Resolución Ministerial N° 1317 emitida por el Ministerio de Salud en su Artículo 8, inciso e) establece como función del Director General Ejecutivo de la AGEMED aprobar reglamentos, directrices, protocolos, manuales y normas técnico operativas en el ámbito de medicamentos y tecnologías en salud mediante Resolución Administrativa.

Que, en cumplimiento de los objetivos del Departamento de Autorización de Comercialización de la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud – AGEMED, en relación a elaboración de documentos técnicos para normar todo lo referido a Medicamentos reconocidos por Ley, en el marco de la Ley del Medicamento N° 1737, Decreto supremo N° 25235 y Norma de Buenas Prácticas de Manufactura, se presenta la propuesta de documento técnico normativo de la aprobación de la Modificación de los requisitos 2.4.8., 2.5.11. y 5.2.23. de Estabilidad del Manual para Registro Sanitario.



Que, a efecto de la aprobación del citado instrumento se realiza el Informe Técnico MS/AGEMED/AUMyT/AAAYC/IT/42/2020 de 16 de octubre de 2020, emitido por el Departamento de Autorización de Comercialización en el cual se expone todos los aspectos técnicos y pertinentes a efecto de materializar la modificación del contenido de los requisitos 2. 2.4.8., 2.5.11. y 5.2.23. de Estabilidad del Manual para Registro Sanitario; concluyendo que la propuesta de documento técnico normativo contempla recomendaciones de la Serie Red PARF – Documento Técnico N° 10 (Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica) en la cual establece los requisitos para la presentación de los estudios de estabilidad para trámites de obtención de registro sanitario, por cuanto se solicita la aprobación de la propuesta de documento técnico normativo que modifica el contenido de los requisitos 2.4.8., 2.5.11. y 5.2.23. de estabilidad señalados en el Manual para Registro Sanitario, relacionados con la presentación de los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos terminados.

Que, el Informe Legal MS/AGEMED/AUJ/IL/956/2020 de 20 de octubre de 2020, concluye que de la revisión del contenido del informe técnico MS/AGEMED/AUMyT/AAAYC/IT/422020 de 16 de octubre de 2020; no existe impedimento legal para su aquiescencia, por cuanto se recomienda la aprobación de la propuesta de documento técnico normativo de la aprobación de la Modificación del contenido de los requisitos 2.4.8., 2.5.11. y 5.2.23. de estabilidad del Manual para Registro Sanitario, toda vez que no se está contraviniendo ninguna disposición legal.

POR TANTO: La Directora General Ejecutiva a.i. de la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud – AGEMED, en uso de las atribuciones otorgadas por el Decreto Supremo N° 2905 de 21 de septiembre de 2016.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. Aprobar la modificación del contenido de los requisitos 2.4.8., 2.5.11. y 5.2.23. de estabilidad señalados en el Manual para Registro Sanitario aprobado mediante Resolución Ministerial N° 0909 de 7 de diciembre de 2005, conforme a anexo que forman parte indivisible de la presente Resolución Administrativa.

ARTICULO SEGUNDO. El Departamento de Autorización de Comercialización será el encargado de la socialización, implementación y cumplimiento de la presente Resolución Administrativa.

ARTICULO TERCERO. Se otorga un plazo de un año improrrogable para la implementación plena de esta disposición, no obstante, las empresas, en la medida de sus posibilidades, podrán empezar con su aplicación a la aprobación de la presente Resolución Administrativa.

Regístrese, comuníquese, cúmplase y archívese.


Dra. Eliana Caballero Vedia
DIRECTORA GENERAL EJECUTIVA a.i.
AGENCIA ESTATAL DE MEDICAMENTOS
Y TECNOLOGÍAS EN SALUD




ANEXO

Modificación del contenido de los requisitos 2.4.8., 2.5.11. y 5.2.23. de estabilidad señalados en el Manual para Registro Sanitario aprobado mediante Resolución Ministerial N° 0909 de 7 de diciembre de 2005, conforme la siguiente redacción:

2.4. INFORMACIÓN TÉCNICA DEL PRINCIPIO ACTIVO:

2.4.8. Estabilidad de Principios Activos o Ingrediente Farmacéutico Activo, IFA: Deberá incluirse estudio de estabilidad que avale el periodo de validez otorgado al principio activo o IFA, en las condiciones de conservación y sistema envase cierre propuesto para:

- a) Principio activo o IFA nuevo (nueva molécula).
- b) Nueva sal, éster, isómero, complejo o derivado.

2.5. INFORMACIÓN TÉCNICA DEL PRODUCTO TERMINADO

2.5.11.a. Estudios de Estabilidad del Producto Terminado: Remitir estudio de estabilidad, según zona climática IVb incluyendo:

- a) Protocolo del estudio.
- b) Especificaciones de calidad del producto farmacéutico terminado y métodos analíticos.
- c) Descripción detallada del sistema envase cierre del producto evaluado.
- d) Condiciones de almacenamiento (temperatura, sensibilidad a la luz y humedad relativa ambiental).
- e) Resultados de al menos dos lotes del Producto Farmacéutico Terminado, PFT, que contengan principios activos o Ingrediente Farmacéutico Activo, IFA estables y tres lotes de PFT que contengan IFA menos estables de producto terminado.
- f) Conclusiones, período de validez y condiciones de almacenamiento propuestos.
- g) Los Estudios de Estabilidad deben estar firmados física o electrónicamente por el profesional responsable del estudio e incluir el pie de firma correspondiente.

h) Cuando el medicamento se acompaña en su presentación de un solvente o diluyente, se requiere la presentación de estudios de estabilidad del producto diluido, disuelto o dispersado según proceda en las condiciones de utilización. Si el producto es para uso inmediato, no es necesario presentar resultados del estudio de estabilidad en uso.

- i) Si se utiliza más de un vehículo para su preparación se deben presentar los datos de los estudios de estabilidad realizados para cada uno de ellos.
- j) Si un producto es envasado en dos a más sistemas de envase/cierre, se presentarán los estudios de estabilidad para cada uno de ellos.
- k) Si un producto es envasado en dos a más volúmenes, se presentarán los estudios de estabilidad, se aceptará la presentación de estudios de estabilidad de las presentaciones de menor y mayor concentración del principio activo, con diseños estadísticos de corchete (Bracketing) y de matrices (Matrixing) respectivamente.

l) Se requiere la presentación de estudios acelerados y de vigencia terapéutica (vida de estante) o vigencia terapéutica exclusivamente para formas farmacéuticas que no resistan estudios de estabilidad acelerados, se realizarán solo estudios de estabilidad a largo plazo (vida de estante). Cuando por la naturaleza o características de estos productos se requiera condiciones de almacenamiento menores a 30°C, esta debe ser sustentada y se aceptará los estudios de estabilidad a largo plazo correspondientes.

2.5.11.b. Programa de estudios de estabilidad posterior a la autorización de comercialización: Incluir el programa de estabilidad o compromiso de estabilidad a realizar

en la etapa de comercialización del producto terminado, incluyendo el número de lotes a incorporar en el estudio anualmente y las pruebas analíticas a realizar. Estos resultados serán presentados periódicamente para la actualización de la información de estabilidad del producto. Se requiere la presentación de estudios de vida de estante (a largo plazo) exclusivamente, realizados con lotes industriales y en las condiciones de almacenamiento y sistema envase-cierre aprobados, en los siguientes casos:

- Para confirmar o ampliar el período de validez provisional aprobado en el Registro, cuando los resultados de los estudios de estabilidad acelerado y de largo plazo presentados para la inscripción, fueron obtenidos con lotes pilotos.

- Para confirmar o ampliar el período de validez provisional aprobado en el Registro, cuando los resultados del estudio de largo plazo presentados para la inscripción, no cubrían dicho periodo.

2.5.11.c. Descripción de los procedimientos usados para garantizar la cadena de frío: para Producto Terminado en el caso de productos que requieran refrigeración, escribir detalladamente las medidas tomadas para garantizar las condiciones adecuadas de temperatura y humedad para el traslado del producto terminado de su lugar de producción al lugar de venta final, incluyendo todas las etapas de almacenamiento y distribución e indicando los controles efectuados en cada una de las etapas. Debe además indicar condiciones extremas de temperatura no contempladas en normas internacionales reconocidas, si aplica. Esta descripción debe estar firmada por el profesional responsable de la misma.

5.2. INSTRUCCIONES RELACIONADAS AL REGISTRO SANITARIO

5.2.23. Estudios de Estabilidad:

- Para tramites de obtención del registro sanitario –inscripción y reinscripción: únicamente para los casos de productos nacionales se aceptará la presentación de los protocolos correspondientes y cronogramas tentativos de ejecución hasta el cumplimiento de la gradualidad indicada en anexo 5 de la Guía de Estudios de Estabilidad de Medicamentos.
- El tiempo máximo de vida útil autorizado será de 3 años (36 meses) para productos nacionales que tengan un mínimo de 10 años de comercialización en el mercado farmacéutico boliviano, siempre y cuando el o los principios activos o IFAs sean conocidos por ser estables, que el producto terminado no presente cambios en la formulación, en el sistema envase cierre, en el proceso de fabricación y que tampoco hayan merecido retiro de mercado por problemas de estabilidad.
- Se presentará un nuevo estudio de estabilidad cuando existan los siguientes cambios:
 - Cambios mayores en la formulación.
 - Cambio en el tipo de envase primario.

