



Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Carrera de Farmacia

REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES:

Dossier en formato convencional vs.

Dossier en formato CTD

(Common Technical Document)

**Alumna:** Rodriguez, Micaela

**Matrícula:** 1404 - 02694

**Carrera:** Farmacia (1404)

**Tutor/a:** Dra. Radicich, Nancy Elena

**Lugar y Año:** Buenos Aires, 2023

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>Agradecimientos</b> .....	<b>4</b>
<b>Abreviaturas</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Resumen</b> .....	<b>6</b>
<b>2. Introducción</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Objetivos</b> .....	<b>10</b>
3.1 Objetivo general.....	10
3.2 Objetivos específicos.....	10
<b>4. Marco teórico</b> .....	<b>11</b>
4.1 Registros sanitarios.....	11
4.1.1 Calidad, seguridad y eficacia.....	11
4.1.2 Tipos de registros en Argentina.....	13
4.2 Clasificación de medicamentos.....	13
4.2.1 Medicamentos sintéticos y semisintéticos.....	13
4.2.2 Medicamentos biológicos.....	14
4.3 Regulación en Argentina.....	14
4.3.1 Agencias reguladoras.....	16
4.4 Dossier convencional.....	17
4.4.1 Generalidades.....	17
4.4.2 Documentación legal.....	18
4.4.3 Documentación técnica.....	19
4.5 CTD.....	20
4.5.1 Módulo I.....	22
4.5.2 Módulo II.....	22
4.5.3 Módulo III.....	23
4.5.4 Módulo IV.....	26
4.5.5 Módulo V.....	27
<b>5. Materiales y métodos</b> .....	<b>29</b>
<b>6. Resultados</b> .....	<b>30</b>
6.1 Tabla de resultados.....	31
<b>7. Discusión</b> .....	<b>37</b>
<b>8. Conclusiones</b> .....	<b>38</b>

<b>9.Referencias bibliográficas.....</b>	<b>40</b>
<b>10.Anexo.....</b>	<b>42</b>
10.1 Encuesta.....	42

## Agradecimientos

Me gustaría dar las gracias a mi familia que siempre me apoyó a lo largo de toda la carrera y, especialmente a mi mamá que me acompañó desde el primer momento.

Agradezco a Ignacio por su paciencia, que al igual que mi familia, estuvo presente durante toda la carrera apoyándome y siguiendo de cerca cada paso.

A mis compañeras de facultad, colegas y amigas que hicieron esta etapa más linda y que gracias a la perseverancia, esfuerzo y dedicación me enseñaron que los objetivos se pueden lograr. A Candela Fagnani, hoy farmacéutica, por ser mi gran compañera de estudio, trabajos prácticos y proyectos de laboratorio.

A mis compañeros de trabajo y farmacéuticos Juan Ignacio Navarro, Gabriela Viviana Lezcano y Silvana Alderete, que me ayudaron en la recolección de datos y aportaron material bibliográfico para la elaboración de este proyecto.

También me gustaría agradecer a mi tutora de tesis y Directora de Carrera Dra. Nancy Elena Radicich que me guió durante la elaboración de este trabajo.

Finalmente, agradezco a la Universidad y hago extensivo este agradecimiento a todos mis profesores que durante estos años hicieron posible mi formación académica y me brindaron herramientas para mi desarrollo como profesional.

## Abreviaturas

**AC:** Autorización de comercialización

**ANMAT:** Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica

**ANVISA:** Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria de Brasil

**API/IFA:** (Active pharmaceutical ingredient) Ingrediente farmacéutico activo

**BPF/GMP:** (Good manufacturing process) Buenas prácticas de fabricación

**BP:** (British Pharmacopoeia) Farmacopea Británica

**CECMED:** Autoridad Reguladora de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos de la República de Cuba

**CLV:** Certificado de libre venta

**CoA:** (Certificate of analysis) Certificado de análisis

**COFEPRIS:** La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México.

**CPP:** (Certificate of pharmaceutical product) Certificado de producto farmacéutico

**CTD:** (Common technical document) Documento técnico común

**EMA:** (European Medicines Agency) Agencia Europea de Medicamentos

**EP:** Farmacopea Europea

**FDA:** (United States Food and Drug Administration) Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos.

**HPFB-HC:** Agencia Regulatoria de Canadá

**ICH:** (International Conference on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use) Conferencia Internacional sobre armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para uso humano

**INAME:** Instituto Nacional de Medicamentos

**ISP:** Instituto de Salud Pública de Chile

**MoA:** (Methodology of analysis) Metodología de análisis

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

**OPS:** Organización Panamericana de la Salud

**PGR:** Plan de gestión de riesgo

**PMDA:** Agencia de productos Farmacéuticos y Dispositivos Médicos de Japón

**PT:** Producto terminado

**QA:** (Quality Assurance) Aseguramiento de Calidad

**REM:** Registro de especialidades medicinales

**SOP:** (Standard Operating Procedure) Procedimiento operativo estándar

**USP:** (United States Pharmacopoeia) Farmacopea de Estados Unidos

## 1. Resumen

Para que un medicamento pueda ser comercializado en un país es fundamental que previamente el laboratorio de interés haya solicitado el registro sanitario de la especialidad medicinal que autorice su comercialización.

La ANMAT es la Autoridad Sanitaria encargada de llevar a cabo la solicitud de registro en la República Argentina y además, quién regula mediante Resoluciones, Disposiciones y Circulares todos los procesos vinculados con los medicamentos, alimentos y tecnología médica.

En el siguiente trabajo se profundizó acerca del proceso de registro de medicamentos en la República Argentina comparando los distintos formatos que permitirán la autorización de comercialización de especialidades medicinales a la industria farmacéutica. Para lograr esto mismo, se realizó un abordaje completo del proceso de registro contemplando la documentación a presentar y los tiempos de evaluación de la Autoridad Sanitaria ya sea para emitir cortes de plazo y/o aprobación vinculados al expediente en los distintos formatos de presentación.

Finalmente se plantearon las ventajas y desventajas de cada uno de los dossiers al momento de solicitar el registro de la especialidad medicinal.

**Palabras claves:** Registro sanitario; AC; ANMAT; CTD

## 2.Introducción

La industria farmacéutica ha experimentado un importante crecimiento en las últimas décadas, y esto mismo ha llevado a desarrollar una gran cantidad de nuevos medicamentos que han mejorado la salud y calidad de vida de las personas. Por este motivo, para que los laboratorios puedan lanzar al mercado estas nuevas especialidades medicinales deben solicitar ante la Autoridad Sanitaria una autorización de comercialización.

El registro de un medicamento es el proceso mediante el cual la Autoridad Sanitaria busca asegurar que la especialidad medicinal próxima a comercializar sea segura, eficaz y que cumpla con las garantías de calidad establecidas según GMP para el desarrollo y elaboración del mismo. Durante el proceso de inscripción en el REM y/o AC, se puede destacar la participación directa de dos actores fundamentales: la Autoridad Sanitaria y la Industria Farmacéutica.

Los laboratorios que tengan como objetivo registrar una nueva especialidad medicinal deberán aportar una serie de documentos que demuestren la calidad, seguridad y eficacia, con documentación técnica y legal desarrollada por el propio laboratorio que permitirán llevar a cabo la solicitud de registro. En cambio, el rol de la Autoridad Sanitaria será evaluar y constatar que la información y documentación presentada sea verídica y se ajuste al marco legal establecido en el país a registrar.

En la República Argentina el registro y autorización de medicamentos está contemplado en la Ley 16.463 y su Decreto Reglamentario N° 9763/1964 (Normas sobre Contralor Técnico y Económica de los Medicamentos, Drogas y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana).

El Decreto N.º 150/1992 especifica las normas para el registro, elaboración, importación, exportación, prescripción, fraccionamiento, expendio y comercialización. Las autorizaciones para elaborar y comercializar medicamentos deben cumplir las condiciones establecidas en dichas normas y reunir ventajas científicas, terapéuticas, técnicas y/o económicas.

Para el registro de nuevas especialidades medicinales de origen sintético y/o semisintético es necesario considerar dos variables: la evidencia de comercialización y el país de origen de la especialidad medicinal de interés a registrar considerando el encuadre de cada país ya sea Anexo I o Anexo II. Esto mismo clasifica a los medicamentos en Artículo 3ro, Artículo 4to y Artículo 5to del Decreto 150/92 y, además, debemos considerar las modificaciones establecidas en las Disposiciones 4620/19 y 513/19. El proceso de inscripción

en el registro de especialidades medicinales de medicamentos de origen sintético y/o semisintéticos se obtiene mediante la presentación de dossiers en formatos convencionales.

A diferencia de los productos de origen sintético y/o semisintéticos, los productos biológicos que se obtienen a partir de organismos vivos o de sus tejidos, se registran de acuerdo con las Disposiciones 7075/11, 7729/11, 3397/12, Circular 11/2019, y se obtienen mediante la presentación de dossiers en formato CTDs.

En la República Argentina las autorizaciones de registros o inscripciones en el REM y sus reinscripciones tienen vigencia por el término de cinco años de acuerdo con la Ley N° 16.463 artículo 7°, a partir de la fecha del certificado autorizante. El plazo de vigencia de la autorización puede ser prorrogado a su término, cuando se otorga la reinscripción del producto. Las autorizaciones de elaboración y venta pueden ser canceladas a pedido del titular, por cualquier modificación, alteración o incumplimiento de las condiciones de la autorización, por vencimiento de la vigencia del certificado, o cuando el producto no mantenga finalidades terapéuticas útiles, acordes con los adelantos científicos.

Para poder llevar a cabo la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales de un medicamento existen dos formatos de dossiers que son aceptados ante las diferentes Autoridades Sanitarias del mundo.

En primer lugar, se encuentran los dossiers convencionales, que presentan una serie de documentos aportados por cada sector del laboratorio independientemente de la estructura y/o elaboración del documento, pero siempre cumpliendo con los estándares establecidos por QA. La información llega al sector de Asuntos Regulatorios y luego de su evaluación interna se procede al ingreso del trámite ante la Autoridad Sanitaria donde será evaluado.

En segundo lugar, están los dossiers en formato CTD (Common Technical Document), un documento con información técnica, clínica, no clínica y legal que se encuentra dividida en cinco módulos y que, a su vez, están armonizados para ser presentados ante distintas Autoridades Sanitarias incluso aquellas reconocidas como de alto grado de vigilancia sanitaria.

Un dossier convencional para el registro de un medicamento en la República Argentina se compone de documentación técnica y documentación legal. Cuando se habla de documentación técnica es referida a documentos como, por ejemplo: fórmula cuali y cuantitativa, CoA de API, excipientes y PT, MoA de API, excipientes y PT, especificaciones, validaciones, estabildades, controles de procesos, métodos de elaboración, PGR si corresponde, proyecto de rótulos y prospectos, evidencia de comercialización, etc. Por otro lado, si se habla de documentación legal, se hace referencia a habilitación del laboratorio o en



caso de ser tercero habilitación del tercero y convenio de elaborador, disposición de dirección técnica, GMP, CLV, CPP entre otros documentos.

En cambio, un dossier en formato CTD tiene una estructura de cinco módulos diferentes. Este documento se encuentra armonizado y estructurado de la siguiente manera:

El módulo uno cuenta con la documentación legal que involucra tanto al laboratorio que irá a registrar el medicamento como el laboratorio involucrado en la venta de la materia prima y excipientes para ese producto. Este módulo también cuenta con fichas técnicas, formularios de solicitud, prospectos y etiquetados propuestos, y es considerado un módulo con información administrativa. En general, puede variar de acuerdo con cada una de las regiones ICH y no es considerado un módulo dentro del formato CTD.

El módulo dos es el que contiene los resúmenes y revisiones tabuladas sobre la información aportada en los módulos 3, 4 y 5. Este documento es preparado por una persona calificada sobre datos químicos, farmacéuticos y biológicos que se encuentran en los módulos mencionados anteriormente. Este módulo es mayoritariamente común en las 3 regiones ICH (Europa, Japón y Estados Unidos) aunque contiene algunos apartados regionales.

El módulo tres contiene la documentación química, farmacéutica y biológica que avala la calidad del medicamento. Aquí es donde se incluyen documentos como, por ejemplo, fórmula cuali y cuantitativa, CoA's, MoA's, especificaciones, validaciones, estabilidades, controles de procesos, métodos de elaboración, etc. tanto para el/los principio(s) activo(s) como para el producto terminado. Este módulo es mayoritariamente común en las 3 regiones ICH (Europa, Japón y Estados Unidos).

El módulo cuatro contiene los informes preclínicos que constituyen la documentación toxicológica y farmacológica del expediente de registro buscando demostrar la seguridad del medicamento a registrar. En algunos casos esta información se puede suplir por referencias bibliográficas. Este módulo es común a las 3 regiones ICH (Europa, Japón y Estados Unidos).

El módulo cinco contiene los informes sobre los estudios clínicos realizados y busca demostrar la eficacia del producto. Este módulo es mayoritariamente común a las 3 regiones ICH (Europa, Japón y Estados Unidos) aunque contiene algunos apartados regionales.

### 3. Objetivos

Las preguntas de investigación que guiaron a este trabajo se basaron en cuán complejo resulta la confección de un dossier en formato CTD para un nuevo registro de un medicamento vs cuan útil puede llegar a ser a largo plazo si la información se encuentra armonizada y bajo controles de cambios documentados.

#### 3.1 Objetivo general

Analizar las características de los dossiers en sus diferentes formatos utilizados para el registro de nuevas especialidades medicinales.

#### 3.2 Objetivos específicos

Investigar acerca de las ventajas y desventajas de cada tipo de dossier a corto y mediano plazo antes las diferentes autoridades sanitarias del mundo.

Identificar qué tipos de medicamentos se pueden registrar bajo un formato y cuales bajo otro formato en la República Argentina.

Verificar cual es la necesidad de capacitar a los profesionales en referencia a los dossiers en formato CTD.

## 4.Marco teórico

### 4.1 Registros sanitarios

La elaboración, fabricación, distribución, importación, exportación, venta y comercialización de medicamentos están sometidas obligatoriamente a un registro sanitario. Se entiende por registro sanitario al procedimiento por el cual un producto farmacéutico pasa por una estricta evaluación previo a su comercialización y distribución. Una vez obtenido este mismo, se procede a la solicitud de la autorización de comercialización y/o primer lote para lanzar al mercado la nueva especialidad medicinal.

La solicitud de registro sanitario de un medicamento se presenta en un país y la autorización de comercialización del producto, a cargo la autoridad competente en ese país, (en Argentina, la ANMAT/INAME) es válida únicamente para ese territorio. En la República Argentina las especialidades medicinales o farmacéuticas autorizadas para su expendio en el mercado nacional serán las inscriptas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) en el Ministerio de Salud.

La finalidad de la Autoridad Sanitaria será la de cumplimentar que todos los medicamentos que se comercializan en su territorio respondan a los mismos criterios de calidad, seguridad y eficacia basándose en una evaluación de la evidencia presentada. Además de la información específica sobre estos tres parámetros, la solicitud de registro también debe incluir información sobre el fabricante, el titular del registro y el esquema de etiquetado y envase propuesto para el producto.

Es importante asegurarse de cumplir con todos los requisitos y regulaciones establecidos por la ANMAT para la presentación de la solicitud de registro de un medicamento en la República Argentina, para garantizar una evaluación adecuada y una rápida aprobación del producto

La vigencia de los registros sanitarios es de 5 años y luego, deben ser sometidos a un proceso de reinscripción ante la Autoridad Sanitaria.

#### 4.1.1 Calidad, seguridad y eficacia

La calidad de un medicamento cumple un papel fundamental en la industria farmacéutica y se considera un concepto amplio que comprende desde la investigación y desarrollo, hasta la producción, control de calidad, almacenamiento, distribución, farmacovigilancia e información al profesional y para el paciente. En general se concibe que un medicamento es de buena calidad cuando satisface una cierta necesidad médica de forma

adecuada y se caracteriza por la aptitud del medicamento para el uso por el cual está destinado, la que está determinada por su eficacia y seguridad.

Para garantizar la calidad de un medicamento no es suficiente con mantener un buen control de la identidad, valoración y pureza (principio activo, concentración), además hay que tener en cuenta otros factores que pueden afectar a su bioequivalencia, las buenas prácticas en su elaboración, la calidad de los excipientes y la estabilidad. Por ello mismo, Quality Assurance (QA) es considerado un sector dentro de la industria farmacéutica que tiene un rol fundamental e imparte un conjunto de metodologías y procedimientos que exceden el control del producto terminado, e involucran todos los aspectos que intervienen en el proceso de elaboración.

Para solicitar un registro sanitario se debe tener en cuenta la información detallada sobre la calidad del medicamento, incluyendo los resultados de los análisis y pruebas realizados para verificar su identidad, pureza, valoración, uniformidad de dosis y estabilidad. También se debe incluir información sobre las buenas prácticas de fabricación y control de calidad utilizadas en la producción del medicamento.

Por otra parte, la seguridad de un medicamento se refiere a la capacidad del mismo para no causar efectos adversos o daños a la salud de quienes lo consumen, cuando se utiliza de acuerdo con las dosis y vías de administración recomendadas, y en las condiciones adecuadas. Para garantizar la seguridad de un medicamento, se llevan a cabo rigurosos estudios clínicos y pruebas de laboratorio durante su desarrollo y antes de que sea aprobado para su comercialización. Además, una vez en el mercado, se realiza un seguimiento continuo de su seguridad a través de la farmacovigilancia que involucra la notificación de efectos secundarios y reacciones adversas por parte de los profesionales de la salud y los pacientes. Por este mismo motivo, la seguridad de un medicamento es un aspecto fundamental que se debe tener en cuenta en todas las etapas de su ciclo de vida, desde su investigación y desarrollo hasta su uso en la práctica clínica.

Para iniciar una solicitud de registro es necesario incluir los resultados de los ensayos clínicos realizados para evaluar la seguridad del medicamento, así como la información sobre los efectos secundarios, contraindicaciones y precauciones de uso del mismo. También es importante incluir información sobre la estabilidad y compatibilidad del medicamento con otros fármacos y sustancias.

Finalmente, la eficacia de un medicamento se define como la capacidad de un medicamento para obtener la acción terapéutica buscada en un tiempo y forma determinados. La eficacia se evalúa mediante ensayos clínicos controlados y aleatorizados en los que se compara su efectividad con la de un placebo o con la de otros tratamientos disponibles. Estos

estudios permiten determinar la dosis y vía de administración adecuadas para lograr los mejores resultados terapéuticos. Es importante tener en cuenta que la eficacia de un medicamento puede variar en función de la condición médica que se esté tratando, la gravedad de la misma, la edad y el estado de salud general del paciente, entre otros factores. Además, la eficacia puede estar influenciada por la seguridad del medicamento y su perfil de efectos secundarios.

Para solicitar una inscripción en el registro de especialidades medicinales se deben presentar los resultados en los estudios clínicos que demuestren la eficacia del medicamento en la indicación para la que se está solicitando el registro. Se debe incluir información sobre la dosis y vía de administración recomendadas, así como los criterios de selección de los pacientes y los resultados obtenidos en términos de eficacia terapéutica.

#### **4.1.2 Tipos de registros en Argentina**

En la República Argentina hay dos formas de solicitar la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales y esto dependerá del origen de la molécula a registrar.

En formato convencional para el caso de especialidades medicinales de origen sintético o semisintético aportando una serie de datos establecidos por la Autoridad Sanitaria de acuerdo con el artículo que éste mismo encuadre o en formato CTD para el caso de especialidades medicinales de origen biológico.

#### **4.2 Clasificación de medicamentos**

Los medicamentos se pueden clasificar y/o subdividir de diferentes maneras, en este caso cuando se refiere a medicamentos sintéticos, semisintéticos o biológicos se está realizando una clasificación de acuerdo con el origen de la molécula. Esta clasificación tiene relevancia regulatoria ya que la formación de las distintas clases se puede basar en la novedad o no de la autorización de comercialización y de la correspondiente entidad química que constituye el principio activo, en la complejidad del producto en sí, en las distintas propiedades farmacéuticamente relevantes del IFA, ó en la comparación entre los mismos productos elaborados por distintos fabricantes.

##### **4.2.1 Medicamentos sintéticos y semisintéticos**

Un medicamento sintético es aquel que es producido mediante síntesis química, estos medicamentos se fabrican utilizando reacciones químicas a partir de precursores. Algunos ejemplos de medicamentos sintéticos incluyen los analgésicos como el ibuprofeno, los antidepresivos como la fluoxetina, y los medicamentos para el tratamiento de la hipertensión arterial como el captopril.

En cambio, los fármacos semisintéticos no son completamente naturales ni completamente sintéticos, sino que son híbridos. Estos generalmente son producidos al convertir materiales primordiales que vienen de fuentes naturales a productos finales mediante modificaciones en la estructura química de las drogas naturales realizadas en el laboratorio. Estos procesos permiten obtener productos mejorados en cuanto a su comportamiento y/o actividad farmacológica. Algunos ejemplos son antibióticos y/o glucocorticoides.

#### **4.2.2 Medicamentos biológicos**

Los medicamentos biológicos son productos que se obtienen de organismos vivos o de sus tejidos. Esto incluye virus, sueros terapéuticos, toxinas, antitoxinas, vacunas, sangre, componentes sanguíneos o derivados de la sangre, productos alergénicos, hormonas, factores estimulantes de colonias, citoquinas, anticuerpos, heparinas y otros. Estos medicamentos se producen utilizando diversas fuentes y métodos, como el cultivo de células y microorganismos, la extracción de tejidos o fluidos biológicos, técnicas de ADN recombinante, transgénesis, técnicas de hibridoma y la propagación de microorganismos en embriones o animales. Estos medicamentos se utilizan para prevenir, tratar o diagnosticar ciertas enfermedades en seres vivos.

#### **4.3 Regulación en Argentina**

En la República Argentina el registro y autorización de medicamentos está regulado bajo la Ley 16.463 y su Decreto Reglamentario N° 9763/1964 (Normas sobre Contralor Técnico y Económica de los Medicamentos, Drogas y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana). A su vez, este mismo contiene artículos que se encuentran derogados por el Art. 19 del Decreto N° 150/1992 cuyo decreto especifica las normas para el registro, elaboración, importación, exportación, prescripción, fraccionamiento, expendio y comercialización de los medicamentos. Las autorizaciones para elaborar y comercializar medicamentos deben cumplir las condiciones establecidas en dichas normas y reunir ventajas científicas, terapéuticas y técnicas.

La Ley 16.463 establece los reglamentos que en su consecuencia se dicten para la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades y que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse, previa autorización y bajo el contralor del Ministerio de Asistencia Social y Salud

Pública, en establecimientos habilitados por el mismo y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente, inscripto en dicho Ministerio.

Para el registro de nuevas especialidades medicinales de origen sintético y/o semisintético es necesario considerar dos variables: la evidencia de comercialización y el país de origen de la especialidad medicinal de interés considerando el encuadre de cada país ya sea Anexo I ó Anexo II. Esto mismo clasifica a los medicamentos en Artículo 3°, Artículo 4° y Artículo 5° del Decreto 150/92 y, además, debemos considerar las modificaciones establecidas en las Disposiciones 4620/19 y 513/19.

Como ya fue mencionado el Decreto N° 150/1992 clasifica a los medicamentos en los Art.3°, 4° y 5° según origen y evidencia de comercialización. A continuación, se describe cada uno de ellos:

El Artículo 3° (Inc. e importado) alcanza a aquellos que se elaboren en la República Argentina con la condición de que debe existir un producto similar autorizado en algún país del Anexo I o en el mismo territorio nacional. Además, este mismo artículo tiene alcance en aquellos cuya elaboración sea en países del Anexo II con la condición de que debe existir un producto similar autorizado en Argentina e igual en país de origen y la ANMAT debe verificar la planta de elaboración.

El Artículo 4° (importado) alcanza a los que se elaboren en cualquier país con la condición de que sea idéntico al producto autorizado en algún país del Anexo I.

El Artículo 5° (elaboración local) alcanza a los que se elaboren en Argentina cuando no existen productos similares autorizados en algún país del Anexo I o en Argentina. Este mismo a su vez, alcanza a aquellos que se elaboren en cualquier país (importado) con la condición de que no existan productos similares autorizados en algún país del Anexo I o en Argentina. Por último, aquellos cuya elaboración sea en cualquier país (importado) no incluido en los anexos I y II cuya condición sea que existan productos similares autorizados en Argentina, pero no en algún país del Anexo I.

Para el caso de que el encuadre sea dentro del artículo 3° dentro del Decreto 150/92 se realizará la solicitud bajo el Sistema de Gestión Electrónica con firma digital acorde a la Disposición 4620/19 y 513/19 siempre y cuando sea para ingredientes farmacéuticos activos (IFA'S) de origen sintético y/o semisintético con o sin requerimiento de demostración de bioequivalencia y/o biodisponibilidad. La diferencia entre los distintos encuadres partirá en los plazos de aprobación, cursograma del expediente, modo de presentación, documentación respaldatoria, información técnica, formulario de registro, entre otros.

A diferencia de los productos de origen sintético y/o semisintéticos, los productos biológicos se registran de acuerdo a las Disposiciones 7075/11, 7729/11, 3397/12 y Circular 11/2019, que se obtienen mediante la presentación de dossiers en formato CTDs. En dichas disposiciones se establecen los procedimientos de admisión, evaluación y validación de las solicitudes de inscripción en el registro de especialidades medicinales de origen biológico.

Para ambos casos, una vez ingresada la documentación correspondiente, el sistema asignará un número de expediente con el cual podrá consultarse el estado del trámite y además, cabe aclarar que durante el trámite no podrán introducirse modificaciones respecto de la información y documentación aportadas salvo que la Autoridad Sanitaria emita un corte de plazo al expediente.

#### **4.3.1 Agencias reguladoras**

En la República Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) es el organismo sanitario regulador a nivel nacional. Este es el encargado de cumplir con los procesos de registro, autorización, normatización, vigilancia y fiscalización de los productos que se utilizan en medicina, alimentación y cosmética humana.

La ANMAT es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional que se encuentra dentro del ámbito del Ministerio de Salud de la Nación, creado mediante el Decreto 1490/1992 modificado por los Decretos Nros. 1271/2013 y 1886/2014 y Disp. N°4548/2014. Tiene jurisdicción en todo el territorio Nacional y depende técnica y científicamente de las normas y directivas que le imparte la Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos del Ministerio de Salud, con un régimen de autarquía económica y financiera. A su vez, dentro de ANMAT se encuentra INAME (Instituto Nacional de Medicamentos) cuya función principal es la fiscalización y control de la calidad de los medicamentos, ingredientes farmacéuticos activos, productos biológicos materiales de partida, y los establecimientos que realizan actividades desde las etapas de elaboración, importación y distribución.

Por otra parte, las principales funciones de ANMAT serán las de controlar y fiscalizar la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana. Controlar y fiscalizar la sanidad y calidad de los alimentos acondicionados, incluyendo los insumos específicos, aditivos, colorantes, edulcorantes e ingredientes utilizados en la alimentación humana, como también de los productos de uso doméstico y de los materiales en contacto con los alimentos. Controlar y fiscalizar la sanidad y calidad de los productos de higiene, tocador y cosmética humana y de las drogas y materias primas que los componen. Vigilar sobre la eficacia y la detección de los



efectos adversos que resulten del consumo y utilización de los productos, elementos y materiales comprendidos en los puntos anteriores, como también la referida a la presencia en los mismos de todo tipo de sustancia o residuos, orgánicos e inorgánicos, que puedan afectar la salud de la población. Controlar las actividades, procesos y tecnologías que se realicen en función del aprovisionamiento, producción, elaboración, fraccionamiento, importación y/o exportación, depósito y comercialización de los productos, sustancias, elementos y materiales consumidos o utilizados en la medicina, alimentación y cosmética humanas y por último, realizar acciones de prevención y protección de la salud de la población, que se encuadren en las materias sometidas a su competencia.

Las distintas autoridades sanitarias del mundo se clasifican de acuerdo al grado de vigilancia según Decreto 150/92 y a su vez existe una convergencia a nivel regulatorio con estos países. Es por esto mismo que están los países de Anexo I y de Anexo II.

Los países del Anexo I según el Decreto 150/92 son Estados Unidos, Canadá, Países Bajos, Japón, Austria, Bélgica, Suecia, Alemania, Dinamarca, Suiza, Francia, España, Israel, Reino Unido, Italia.

Los países del Anexo II son Comunidad de Australia, Estados Unidos Mexicanos, República Federativa de Brasil, República de Cuba, República de Chile, República de Finlandia, República de Hungría, Irlanda, República popular de China, Gran ducado de Luxemburgo, Reino de Noruega, Nueva Zelanda, República de la India.

Asimismo, para la OPS también existen Autoridades Sanitarias de referencia a nivel regulatorio y entre ellos se encuentra Brasil (ANVISA), Chile (ISP), Cuba (CECMED), Canadá (HPFB-HC), Colombia (INVIMA), Estados Unidos (FDA) y México (COFEPRIS).

#### **4.4 Dossier convencional**

Cuando se utiliza este formato, las solicitudes de inscripción al Registro de Especialidades Medicinales o farmacéuticas autorizadas, deberán incluir la siguiente información, con carácter de declaración jurada.

##### **4.4.1 Generalidades**

Para solicitar el registro de un medicamento, el solicitante debe presentar un expediente completo ante la ANMAT que contenga toda la información necesaria en línea con las disposiciones que tengan alcance para su evaluación. La Autoridad Sanitaria revisará cuidadosamente toda la información presentada en el expediente para determinar si el

medicamento cumple con los requisitos legales y técnicos establecidos para solicitar la inscripción en el REM.

#### 4.4.2 Documentación legal

Los documentos legales necesarios para el registro de un medicamento pueden variar según el país y la agencia reguladora, ya que cada país posee un formulario de solicitud conforme a su legislación. Sin embargo, en la República Argentina la documentación legal a presentar dependerá del encuadre que esta especialidad medicinal tenga dentro del Decreto 150/92 (t.o. 1993). Entre alguno de los documentos a presentar para la solicitud de inscripción en el REM se encuentran:

1. Certificado de registro/habilitación de la empresa o solicitante: Este certificado se utiliza para demostrar que la empresa o el solicitante que presenta la solicitud están registrados y autorizados para fabricar y comercializar medicamentos. Este certificado de Buenas Prácticas de Fabricación deberá ser aprobado por Entidades Gubernamentales de Países consignados en el Anexo I del Decreto N°150/92 (t.o. 1993) ó por la Autoridad Sanitaria Nacional (INAME-ANMAT)
2. Lugar de elaboración: Indicar las plantas en las que se realizará cada etapa (elaboración, acondicionamiento primario, acondicionamiento secundario).
  - a) si el titular es el mismo laboratorio que se presenta.
  - b) si el titular es un laboratorio que se presenta como importador, deberá presentar la autorización como importador.
  - c) si el titular se presenta en representación de una firma extranjera, deberá verificarse que se acompañó la constancia de representación debidamente legalizada y, en su caso, traducida por traductor público matriculado y legalizada por el Colegio de Traductores Públicos.
3. Disposición habilitante de la Dirección técnica con profesional responsable o regente del producto en el país donde se realiza el registro sanitario.
4. Representante legal o apoderado firmante de la solicitud y número de recibo de arancel.
5. En caso de tratarse de especialidades medicinales importadas de países del Anexo II, conforme al Art. 3ro - inciso e) del Decreto 150/92 (t.o. 1993) se deberá presentar un CPP según modelo establecido en el *“Esquema de certificación de la calidad de la OMS para los productos farmacéuticos objeto de comercio internacional”*. Por ser el certificado que emite la Autoridad Reguladora Nacional que otorga el registro sanitario, este certificado incluye GMP del laboratorio fabricante.

6. En caso de tratarse de especialidades medicinales importadas que el país no esté asociado al esquema de certificación de la OMS deberán presentar:
- a) Certificado de Libre Venta (CLV).
  - b) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP).
  - c) Documento que compruebe el Registro sanitario en el país de origen (donde está ubicado el laboratorio fabricante): demostrando que el medicamento está registrado en el país de origen con sus respectivos números y fechas de inscripción.
  - d) Documento que compruebe que el medicamento se comercializa en el país de origen.

#### **4.4.3 Documentación técnica**

La documentación técnica, al igual que la documentación legal/administrativa, dependerá del encuadre que esta especialidad medicinal tenga dentro del Decreto 150/92 (t.o.1993). Como información mínima que debe contener la solicitud de inscripción en el REM para una especialidad medicinal es:

1. Nombre comercial propuesto
2. Nombre del IFA
3. Expresión del IFA en la fórmula/ Concentración del IFA
4. Fórmula cuali-cuantitativa: Se deberán considerar las características de los componentes y los principios farmacotécnicos que influyen en la formulación, además de la seguridad/ toxicidad de los principios activos, excipientes y del producto terminado.
5. Concentración
6. Forma Farmacéutica
7. Vía de administración
8. Condición de venta
9. Envase primario
10. Contenido por envase primario
11. Contenido por envase secundario
12. Presentaciones
13. Período de vida útil
14. Conservación
15. Contenido de lactosa y/o de gluten (si corresponde)
16. Acción Terapéutica - Código ATC
17. Indicaciones propuestas
18. Conservación y período de vida útil para la forma reconstituida (si corresponde)
19. Evidencia de comercialización / Evidencia de consumo - GMP de las plantas elaboradoras (si corresponde)

20. Copia de proyecto de rótulo (un rótulo por cada concentración) primario y secundario (si corresponde). Copia de proyectos de prospecto y de información para pacientes.
21. Productos que requieren PGR
22. Metodologías de control de calidad para principios activos.
23. Metodologías de control de calidad de producto terminado para cada dosis
24. Estudios farmacotécnicos, Demostración de equivalencia farmacéutica.
25. Métodos microbiológicos
26. Tablas con resultados de estudios de estabilidad de producto terminado, planillas de cálculos para productos reconstituidos y/o diluidos.
27. Método de elaboración y capacidad operativa.

Durante la evaluación de la solicitud, se requerirá tener a disposición de la autoridad sanitaria la validación de los métodos analíticos utilizados. Si los métodos están codificados en la edición actual de la Farmacopea Argentina o en ediciones de farmacopeas internacionalmente reconocidas como EP, BP y USP, se debe especificar cuál de todas ellas se emplea para control de calidad. En estos casos, al hacer referencia a la bibliografía, se considerará que se cumple con el 100% de los ensayos y sus especificaciones. Asimismo, se aceptarán metodologías codificadas en las tres últimas ediciones de farmacopeas internacionalmente reconocidas, sin necesidad de presentar su descripción o validación.

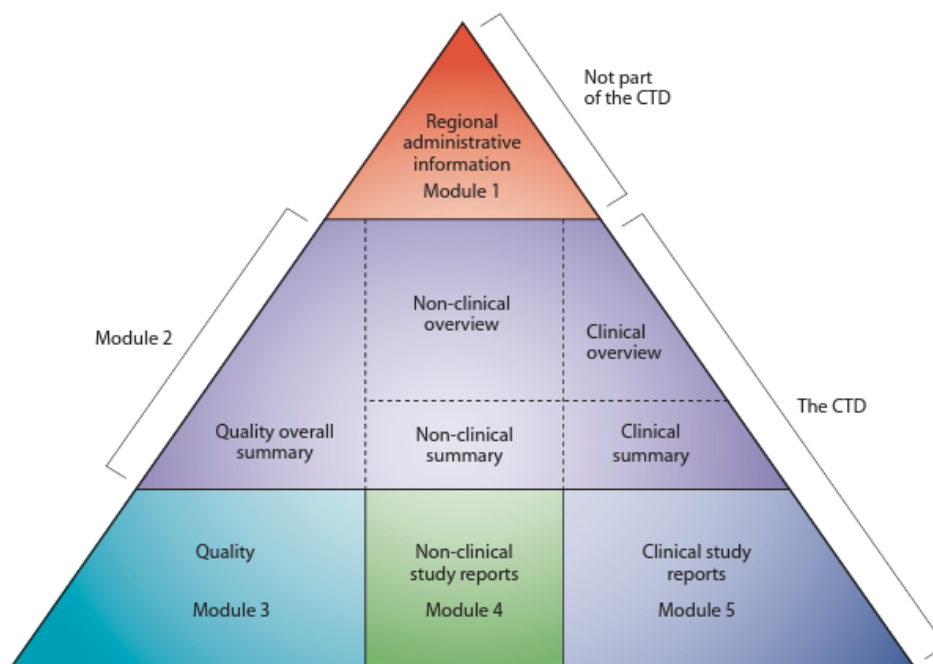
Asimismo, el presente check list debe considerarse siempre que no se establezcan otros requisitos como condición para conceder la autorización de registro del medicamento y en caso de ser necesario, debe complementarse con los requerimientos de la normativa específica aplicable a cada caso concreto.

#### **4.5 CTD**

El documento técnico común (CTD) es un formato acordado internacionalmente a partir del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) para la preparación de solicitudes relativas a nuevos medicamentos destinadas a ser presentadas a las autoridades reguladoras regionales de los países participantes.

Fue desarrollado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) y el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar de Japón (PMDA) a partir de la Conferencia Internacional de Autoridades de Reglamentación Farmacéutica (ICDRA) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), celebrada en París en 1989. Después de Estados Unidos, la Unión Europea y Japón, el CTD fue adoptado por otros países, como Canadá y Suiza.

El objetivo del documento técnico común es demostrar la calidad, la seguridad y la eficacia del medicamento que se busca comercializar. Este documento está compuesto por cinco módulos y a diferencia del módulo I, los módulos II–IV son comunes para todas los países o regiones que admiten el documento técnico común. Ej: Australia, Canadá, Estados Unidos, Japón, Suiza y la Unión Europea) que se rigen por las directrices del ICH.



**FIGURA 1: THE CTD TRIANGLE.** El documento técnico común está organizado en cinco módulos  
*Figura adaptada del sitio oficial del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH).*

En la figura 1 se encuentra la pirámide que describe los documentos que forman parte del CTD y su organización en módulos que cubren diferentes aspectos del desarrollo, fabricación y evaluación de un medicamento.

Módulo I: Información administrativa y de presentación.

Módulo II: Resúmenes y análisis de los datos.

Módulo III: Calidad del medicamento.

Módulo IV: Seguridad del medicamento.

Módulo V: Eficacia del medicamento.

#### **4.5.1 Módulo I**

El módulo uno cuenta con la documentación legal que involucra tanto al laboratorio que irá a registrar el medicamento como el laboratorio involucrado en la venta de la materia prima y excipientes para ese producto. El módulo también cuenta con fichas técnicas, formularios de solicitud, prospectos, etiquetas y estuches propuestos, y este es considerado un módulo con información administrativa. En general, puede variar de acuerdo con cada una de las regiones ICH y no es considerado un módulo dentro del formato CTD.

#### **4.5.2 Módulo II**

El módulo dos es el que contiene los resúmenes y revisiones tabuladas sobre la información aportada en los módulos 3, 4 y 5. Este documento es preparado por una persona cualificada sobre datos químicos, farmacéuticos y biológicos que se encuentran en los módulos mencionados anteriormente. Este módulo es mayoritariamente común en las 3 regiones ICH aunque contiene algunos apartados regionales.

A continuación, se detalla la tabla o índice de contenido extraída de las guías de ICH con la información que debe recapitular este módulo:

### **MÓDULO 2: RESUMEN GENERAL DE CALIDAD**

#### **INTRODUCCIÓN**

#### **2.3.S PRINCIPIO ACTIVO**

- 2.3.S.1 Información general
- 2.3.S.2 Elaboración
- 2.3.S.3 Caracterización
- 2.3.S.4 Control del activo
- 2.3.S.5 Estándares de referencia o materiales
- 2.3.S.6 Sistema de cierre de envases
- 2.3.S.7 Estabilidad

#### **2.3.P PRODUCTO TERMINADO**

- 2.3.P.1 Descripción y composición del producto terminado
- 2.3.P.2 Desarrollo farmacéutico
- 2.3.P.3 Elaboración
- 2.3.P.4 Control de excipientes
- 2.3.P.5 Control del producto terminado
- 2.3.P.6 Estándares o materiales de referencia
- 2.3.P.7 Sistema de cierre del envase
- 2.3.P.8 Estabilidad

## 2.3.A APÉNDICE

2.3.A.1 Instalaciones y equipos

2.3.A.2 Evaluación de seguridad de agentes adventicios

2.3.A.3 Excipientes nuevos

## 2.4 RESUMEN NO CLÍNICO

## 2.6 RESÚMENES NO CLÍNICOS ESCRITOS Y TABULADOS

2.6.1 Introducción

2.6.2 Resumen farmacología

2.6.3 Resumen tabulado de farmacología

2.6.4 Resumen escrito de Farmacocinética

2.6.5 Resumen tabulado de farmacocinética

2.6.6 Resumen escrito de toxicología

2.6.7 Resumen tabulado de toxicología

## 2.5 RESUMEN CLÍNICO

2.5.1 Justificación del desarrollo del producto

2.5.2 Visión general de la biofarmacia

2.5.3 Visión general de la farmacología clínica

2.5.4 Visión general de la eficacia

2.5.5 Resumen de la seguridad

2.5.6 Conclusiones sobre beneficios y riesgos

2.5.7 Referencias bibliográficas

## 2.7 RESUMEN CLÍNICO

2.7.1 Resumen de estudios biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados

2.7.2 Resumen de los estudios de farmacología clínica

2.7.3 Resumen de la eficacia clínica

2.7.4 Resumen de la seguridad clínica

2.7.5 Referencias bibliográficas

2.7.6 Sinopsis de estudios individuales

### **4.5.3 Módulo III**

El módulo tres contiene la documentación química, farmacéutica y biológica que avala la calidad del medicamento. Aquí es donde se incluyen documentos como por ejemplo, fórmula cuali y cuantitativa, certificados de análisis, técnicas analíticas, especificaciones, validaciones, estabildades, controles de procesos, métodos de elaboración, etc tanto para el/los principio(s) activo(s) como para el producto terminado. Este módulo es mayoritariamente común en las 3 regiones ICH.

A continuación, se detalla la tabla de contenidos extraída de las guías de ICH con la información que debe contener este módulo:

## MÓDULO 3: FORMATO DE LA SECCIÓN DE CALIDAD DEL CTD

### 3.1. ÍNDICE DEL MÓDULO III

#### 3.2.S PRINCIPIO ACTIVO

##### 3.2.S.1 Información general

###### 3.2.S.1.1 Nomenclatura

###### 3.2.S.1.2 Estructura

###### 3.2.S.1.3 Propiedades generales

##### 3.2.S.2 Elaboración

###### 3.2.S.2.1 Fabricante(es)

###### 3.2.S.2.2 Descripción del proceso de fabricación y controles del proceso

###### 3.2.S.2.3 Control de materiales

###### 3.2.S.2.4 Controles de pasos críticos e intermedios

###### 3.2.S.2.5 Validación y/o evaluación de procesos

###### 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de fabricación

##### 3.2.S.3 Caracterización

###### 3.2.S.3.1 Elucidación de la estructura y otras características

###### 3.2.S.3.2 Impurezas

##### 3.2.S.4 Control del activo

###### 3.2.S.4.1 Especificación

###### 3.2.S.4.2 Procedimientos analíticos

###### 3.2.S.4.3 Validación de procedimientos analíticos

###### 3.2.S.4.4 Análisis por lotes

###### 3.2.S.4.5 Justificación de la especificación

##### 3.2.S.5 Estándares de referencia o materiales

##### 3.2.S.6 Sistema de cierre del envase

##### 3.2.S.7 Estabilidad

###### 3.2.S.7.1 Resumen y conclusiones sobre la estabilidad

###### 3.2.S.7.2 Protocolo de estabilidad post-aprobación y compromiso de estabilidad

###### 3.2.S.7.3 Datos de estabilidad

#### 3.2.P PRODUCTO TERMINADO

##### 3.2.P.1 Descripción y composición del producto terminado

##### 3.2.P.2 Desarrollo farmacéutico

###### 3.2.P.2.1 Componentes del producto terminado

###### 3.2.P.2.2 Producto terminado



- 3.2.P.2.3 Desarrollo del proceso de fabricación
- 3.2.P.2.4 Sistema de cierre del envase
- 3.2.P.2.5 Atributos microbiológicos
- 3.2.P.2.6 Compatibilidad
- 3.2.P.3 Elaboración
  - 3.2.P.3.1 Fabricante(es)
  - 3.2.P.3.2 Fórmula del lote
  - 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de fabricación y controles de proceso
  - 3.2.P.3.4 Controles de pasos críticos e intermedios
  - 3.2.P.3.5 Validación y/o evaluación del proceso
- 3.2.P.4 Control de excipientes
  - 3.2.P.4.1 Especificaciones
  - 3.2.P.4.2 Procedimientos analíticos
  - 3.2.P.4.3 Validación de los procedimientos analíticos
  - 3.2.P.4.4 Justificación de las especificaciones
  - 3.2.P.4.5 Excipientes de origen humano o animal
  - 3.2.P.4.6 Nuevos excipientes
- 3.2.P.5 Control del producto terminado
  - 3.2.P.5.1 Especificación(es)
  - 3.2.P.5.2 Procedimientos analíticos
  - 3.2.P.5.3 Validación de los procedimientos analíticos
  - 3.2.P.5.4 Análisis de lotes
  - 3.2.P.5.5 Caracterización de impurezas
  - 3.2.P.5.6 Justificación de las especificaciones
- 3.2.P.6 Estándares o materiales de referencia
- 3.2.P.7 Sistema de cierre del envase
- 3.2.P.8 Estabilidad
  - 3.2.P.8.1 Resumen y conclusión de la estabilidad
  - 3.2.P.8.2 Protocolo de estabilidad posterior a la aprobación y compromiso de estabilidad
  - 3.2.P.8.3 Datos de estabilidad

### 3.2.A APÉNDICES

- 3.2.A.1 Instalaciones y equipos
- 3.2.A.2 Evaluación de la seguridad de los agentes adventicios
- 3.2.A.3 Excipientes

### 3.2.R INFORMACIÓN REGIONAL

### 3.3 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

#### 4.5.4 Módulo IV

El módulo cuatro contiene los informes pre-clínicos que constituyen la documentación toxicológica y farmacológica del expediente de registro buscando demostrar la seguridad del medicamento a registrar. En algunos casos esta información se puede suplir por referencias bibliográficas. Este módulo es común a las 3 regiones ICH.

A continuación, se detalla la tabla de contenidos extraída de las guías de ICH con la información que debe contener este módulo:

#### MÓDULO 4: INFORMES DE ESTUDIOS NO CLÍNICOS

##### 4.1 Índice del módulo IV

Deberá incluirse un índice que enumere todos los informes de estudios no clínicos y la ubicación de cada informe de estudio en el Documento Técnico Común.

##### 4.2 Informes de estudios

Los informes de los estudios deberán presentarse en el siguiente orden:

###### 4.2.1 Farmacología

- 4.2.1.1 Farmacodinámica primaria
- 4.2.1.2 Farmacodinámica secundaria
- 4.2.1.3 Farmacología de seguridad
- 4.2.1.4 Interacciones farmacodinámicas con otros medicamentos

###### 4.2.2 Farmacocinética

- 4.2.2.1 Métodos analíticos e informes de validación
- 4.2.2.2 Absorción
- 4.2.2.3 Distribución
- 4.2.2.4 Metabolismo
- 4.2.2.5 Excreción
- 4.2.2.6 Interacciones farmacocinéticas (no clínicas)
- 4.2.2.7 Otros estudios farmacocinéticos

###### 4.2.3 Toxicología

- 4.2.3.1 Toxicidad de dosis única (por orden de especie, por vía)
- 4.2.3.2 Toxicidad por dosis repetidas (por orden, por especie, por vía y por duración; incluyendo evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)
- 4.2.3.3 Genotoxicidad
  - 4.2.3.3.1 In vitro
  - 4.2.3.3.2 In vivo (incluidas las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)

4.2.3.4 Carcinogenicidad (incluidas las evaluaciones toxicocinéticas de apoyo)

4.2.3.4.1 Estudios a largo plazo (ordenados por especie; incluidos los estudios que no puedan incluirse adecuadamente en el apartado de toxicidad por dosis repetidas o farmacocinética toxicidad por dosis repetidas o farmacocinética)

4.2.3.4.2 Estudios a corto o medio plazo (incluidos los estudios de determinación de rangos que no puedan incluirse adecuadamente en el apartado de toxicidad por dosis repetidas o en el de farmacocinética)

4.2.3.4.3 Otros estudios

4.2.3.5 Toxicidad para la reproducción y el desarrollo (incluidos los estudios de determinación de rangos y evaluaciones toxicocinéticas de apoyo) (Si se utilizan diseños de estudios modificados utilizados, los siguientes subtítulos deberán modificarse en consecuencia).

4.2.3.5.1 Fertilidad y desarrollo embrionario temprano

4.2.3.5.2 Desarrollo embrionofetal

4.2.3.5.3 Desarrollo prenatal y postnatal, incluida la función materna

4.2.3.5.4 Estudios en los que las crías (animales jóvenes) son dosificadas y/o evaluación adicional.

4.2.3.6 Tolerancia local

4.2.3.7 Otros estudios de toxicidad (si están disponibles)

4.3 Referencias bibliográficas

#### **4.5.5 Módulo V**

El módulo cinco contiene los informes sobre los estudios clínicos realizados y busca demostrar la eficacia del producto. Este módulo es mayoritariamente común a las 3 regiones ICH, aunque contiene algunos apartados regionales.

A continuación, se detalla la tabla de contenidos extraída de las guías de ICH para este módulo:

### **MÓDULO 5: INFORMES DE ESTUDIOS CLÍNICOS**

5.1 Índice del módulo V

5.2 Lista tabular de todos los estudios clínicos

5.3 Informes de estudios clínicos

5.3.1 Informes de estudios biofarmacéuticos

5.3.1.1 Informes de estudios de biodisponibilidad (BA)

5.3.1.2 Informes de estudios comparativos de biodisponibilidad y bioequivalencia

5.3.1.3 Informes de estudios de correlación in vitro - in vivo

5.3.1.4 Informes de métodos bioanalíticos y analíticos para estudios en humanos

5.3.2 Informes de Estudios Pertinentes a la Farmacocinética Utilizando Biomateriales Humanos

5.3.2.1 Informes de estudios de unión a proteínas plasmáticas

5.3.2.2 Informes de estudios sobre metabolismo hepático e interacciones farmacológicas

5.3.2.3 Informes de estudios con otros biomateriales humanos

5.3.3 Informes de estudios farmacocinéticos (PK) en humanos

5.3.3.1 Informes de estudios de PK en sujetos sanos y de tolerabilidad inicial

5.3.3.2 PK en pacientes e informes de estudios iniciales de tolerabilidad

5.3.3.3 Informes de estudios PK de factores intrínsecos

5.3.3.4 Informes de estudios PK de factores extrínsecos

5.3.3.5 Informes de estudios PK poblacionales

5.3.4 Informes de estudios de farmacodinámica (PD) en humanos

5.3.4.1 Informes de estudios de PD y PK/PD en sujetos sanos

5.3.4.2 Informes de estudios de PD y PK/PD en pacientes

5.3.5 Informes de estudios de eficacia y seguridad

5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación reivindicada

5.3.5.2 Informes de estudios clínicos no controlados

5.3.5.3 Informes de análisis de datos de más de un estudio

5.3.5.4 Otros informes de estudios

5.3.6 Informes de experiencias posteriores a la comercialización

5.3.7 Formularios de informe de casos y listados de pacientes individuales

5.4 Referencias bibliográficas

Para todos los casos una vez finalizado el trámite de inscripción en el REM, si el medicamento cumple con todos los requisitos, la ANMAT otorga el registro para poder avanzar con la autorización de comercialización del mismo en Argentina. La aprobación de la solicitud de inscripción en el REM incluirá la disposición autorizante, el certificado de Inscripción en el REM, un número de troquel de inscripción en el REM (si aplica), las artes aprobadas, el prospecto aprobado y la información para el paciente aprobada.

## 5. Materiales y métodos

El presente trabajo es un estudio descriptivo que se llevó a cabo en dos partes con el fin de resolver las preguntas de investigación propuestas.

En una primera instancia, se reclutó la información necesaria, se realizó un análisis de esta misma y se corroboró con las fuentes bibliográficas reconocidas a nivel internacional para proceder a la redacción de los informes preliminares del trabajo final.

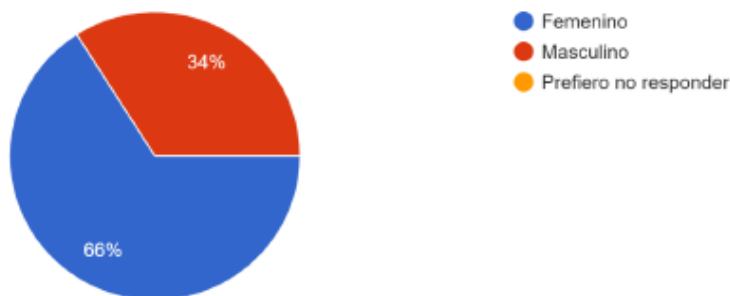
La segunda instancia del trabajo se basó en el reclutamiento de información mediante una encuesta realizada a los distintos sectores de la Industria Farmacéutica y su posterior análisis de los datos recolectados que permitieron llegar a las conclusiones del proyecto.

## 6.Resultados

Los siguientes resultados reflejan las respuestas obtenidas a partir de una encuesta realizada durante el mes de Marzo del año 2023 a 57 farmacéuticos de los diferentes sectores de la industria con el fin de obtener datos que al ser analizados permitieron arribar a las conclusiones detalladas en este trabajo.

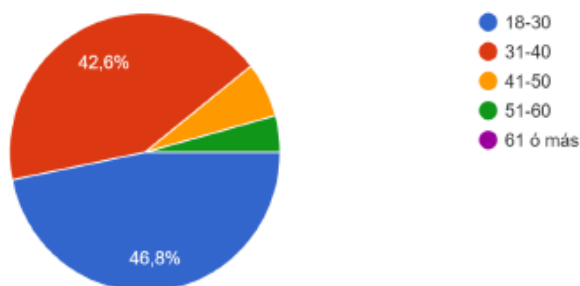
### 6.1 Tabla de resultados

#### 1. Género



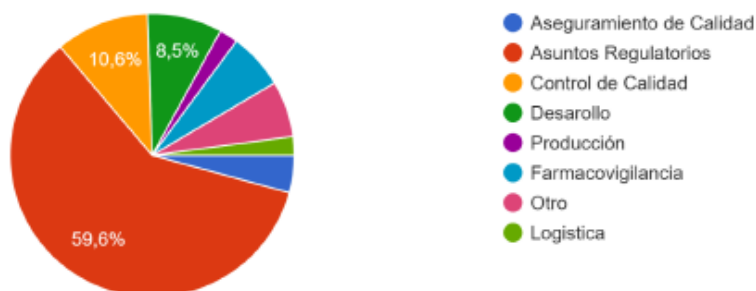
En la primera pregunta se respondió el género y para esta misma se obtuvo que 34% de los encuestados son hombres, mientras que el 66% restante se trata de mujeres.

#### 2. Rango etario



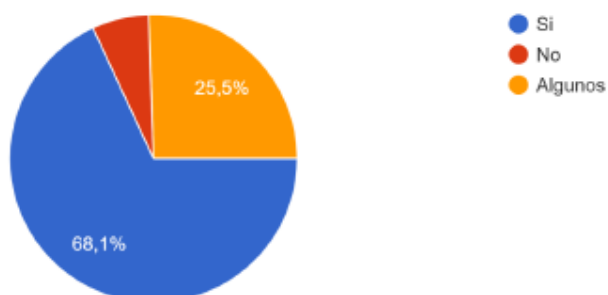
En segundo lugar, se preguntó por el rango de edad y se reflejó un resultado que va desde los 18 años y llega hasta los 60 años. El 42,6% tienen entre 31 y 40 años, mientras que el 46,8% tienen entre 18 y 30 años. El resto de los porcentajes corresponden a los rangos que van entre los 41 y 60 años.

### 3. Si trabaja en la Industria Farmacéutica, ¿Podría indicar el área?



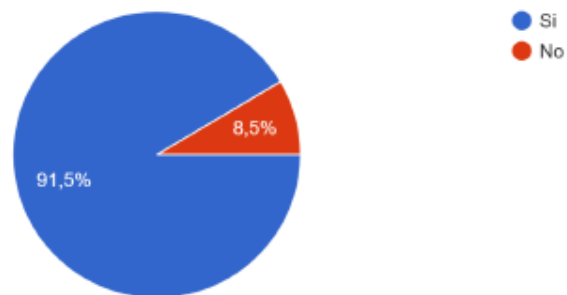
En tercer lugar, la pregunta se orientó al área de trabajo y para este caso el 59% representa al sector de Asuntos Regulatorios, mientras que el 10,6% a Control de Calidad y el 8,5% a Desarrollo. El resto de los porcentajes corresponden a Producción, Farmacovigilancia, Aseguramiento de Calidad, entre otros.

### 4. ¿Conoce cuáles son los documentos que forman parte de un dossier para solicitar el registro de un medicamento en Argentina?



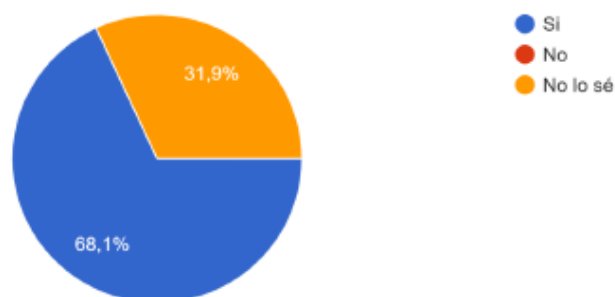
En la cuarta pregunta, el 68,1% respondió que conoce cuales son los documentos que forman parte de la solicitud de un registro, mientras que el 25,5% solo conoce algunos y el 6,4% no los conoce.

**5. ¿Conoce o ha escuchado hablar de registros en formatos CTD (Common Technical Document)?**



En quinto lugar, el 91,5% de los encuestados escuchó hablar de registros en formato CTD, mientras que el 8,5% nunca lo hizo.

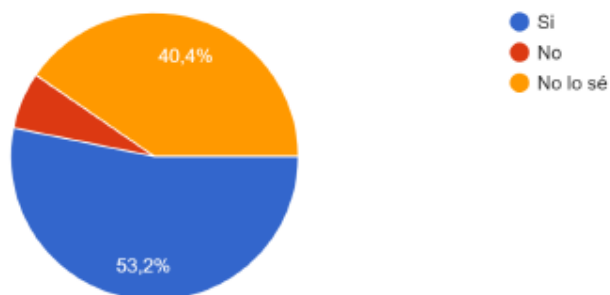
**6. Si conoce los registros en formato CTD ¿Cree posible que la Autoridad Sanitaria solicite dossiers en formato CTD para todas las especialidades medicinales en un futuro?**



En esta pregunta, el 68,1% de los encuestados respondió que considera una posibilidad que en un futuro la autoridad sanitaria requiera la solicitud de inscripción en el REM en formato CTD para todas las especialidades medicinales de Argentina. Mientras que, por otra parte, el 31,9% afirmó no saber al respecto.

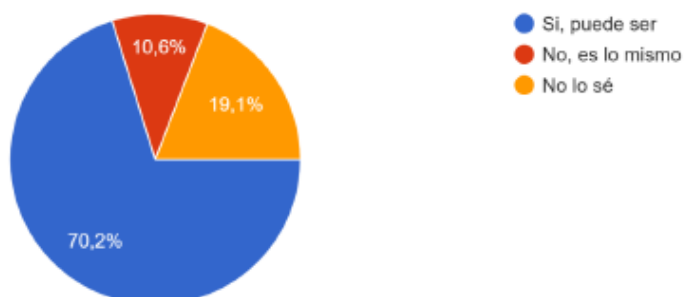


**7. ¿Considera que lleva más tiempo elaborar un dossier en formato CTD que un dossier en formato convencional para la solicitud de un nuevo registro?**



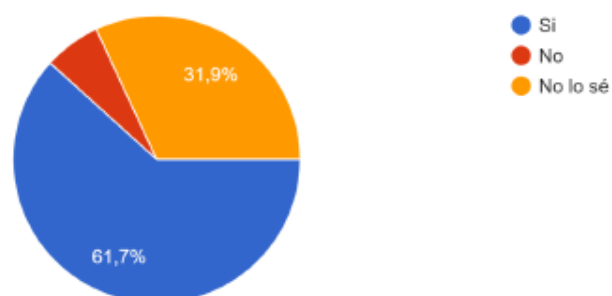
En séptimo lugar, el 53,2% de los encuestados respondió que lleva más tiempo elaborar un dossier en formato CTD, mientras que el 40,4% afirmó no saberlo y el 6,4% que no es así.

**8. Dado que un CTD cuenta con la información organizada en módulos, ¿Cree que puede llegar a ser más práctico para la Autoridad Sanitaria la evaluación de estos dossiers?**



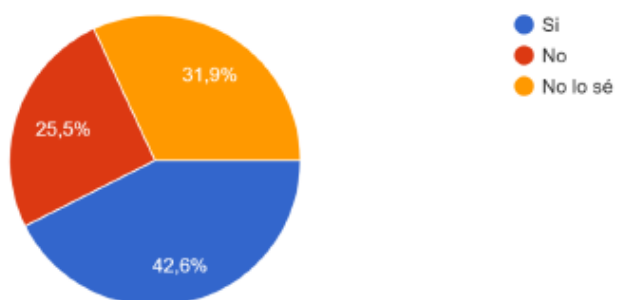
En esta pregunta el 70,2% de los encuestados considera que para la autoridad sanitaria podría llegar a ser más práctica esta evaluación dado que la información se encuentra armonizada y organizada en módulos. Por otra parte, el 19,1 % afirma no saberlo, mientras que el 10,6% considera que es lo mismo evaluar un dossier convencional que uno en formato CTD.

**9. ¿La confección de un dossier en formato CTD contiene más información que un dossier convencional para la solicitud de un nuevo registro?**



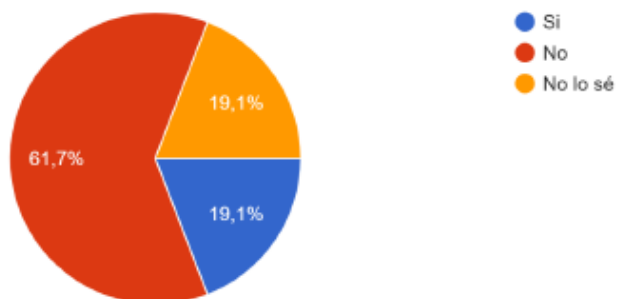
En noveno lugar, el 61,7% cree que la confección de un dossier en formato CTD tiene más información que un dossier convencional. Por otra parte, el 31,9% afirma desconocerlo mientras que el porcentaje restante considera que no.

**10. ¿Considera complejo la confección de un dossier en formato CTD contemplando la información de cada módulo?**



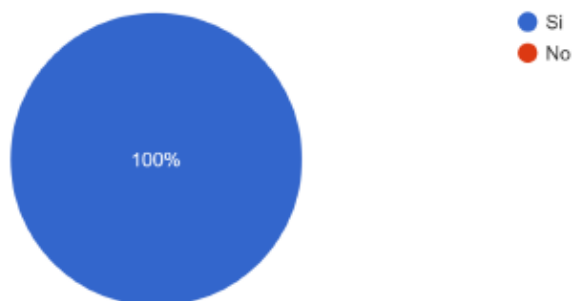
En la décima pregunta, el 42,6% de los encuestados considera que armar un dossier en formato CTD es complejo. Por otro lado, el 31,9 % desconoce cuán difícil y/o complejo puede llegar a ser mientras que el resto (25,5%) afirma que no.

**11. En caso de cortes de plazo y/o requerimientos de la Autoridad Sanitaria, ¿Considera indistinto el formato en que se presenta la documentación para dar respuesta?**



Para esta pregunta, el 61,7% de los encuestados afirma que para responder los cortes y/o requerimientos se debe respetar el formato inicial de solicitud mientras que el 19,1% dice desconocer y el porcentaje restante dice que es indistinto.

**12. Teniendo en cuenta que esta forma de registros se implementa cada vez en más países, ¿Considera que los laboratorios deberían invertir en capacitar al equipo de asuntos regulatorios en ello?**



Por último, todos los encuestados (100%) consideran que es importante que los laboratorios farmacéuticos empiecen a invertir en capacitaciones acerca del uso e implementación de registros en formato CTD.

## 7. Discusión

La encuesta realizada a los diferentes sectores de la industria farmacéutica entre ellos, Asuntos Regulatorios, Aseguramiento de Calidad entre otros, arrojó resultados interesantes en cuanto al conocimiento y percepción de los registros en formato CTD en la República Argentina. Por un lado, se observó que la gran mayoría de los encuestados conoce qué documentos son necesarios para solicitar una inscripción en el REM y que, además, una proporción significativa de ellos cree que en el futuro se requerirá la presentación en formato CTD para todas las especialidades medicinales a nivel Nacional e internacional.

Por otra parte, los resultados sugieren que la elaboración de un dossier en formato CTD es más compleja que la elaboración de un dossier convencional, ya que se requiere más tiempo y se considera más difícil debido a que debe ajustarse a las normas ICH y no tiene mucha flexibilidad en cuanto al formato. Sin embargo, la mayoría de los encuestados considera que la información presentada en un dossier en formato CTD es mucho más completa y detallada que en un dossier convencional, lo cual podría ser un aspecto para considerar.

Es importante destacar que la evaluación de un dossier en formato CTD es vista por la mayoría de los encuestados como una práctica más eficiente para la Autoridad Sanitaria, motivo por el cual, podría agilizar los tiempos de evaluación y aprobación de los registros. Además, todos los encuestados consideran que los laboratorios farmacéuticos deberían invertir en capacitaciones sobre el uso e implementación de registros en formato CTD, lo que refleja una conciencia acerca de la necesidad de estar actualizados en cuanto a la normativa regulatoria vigente.

## 8. Conclusiones

La presentación de solicitudes de registro de medicamentos es un proceso complejo que involucra múltiples etapas y depende de la normativa específica de cada país. Sin embargo, el uso del formato CTD se ha convertido en un estándar internacional para la presentación de información requerida para la aprobación de diferentes especialidades medicinales.

Si se compara un dossier en formato CTD vs un dossier en formato convencional para la misma especialidad medicinal puede concluirse que el uso del primero permite a las industrias farmacéuticas, ante todo una estandarización ya que se ha convertido en un formato internacional en la presentación de información para la aprobación y posterior comercialización de medicamentos, lo que permite una mayor uniformidad al exponer los datos requeridos, ya sea para un nuevo registro o una renovación.

Otra ventaja del uso de los dossiers en formato CTD, es la eficiencia debido a que su uso puede ayudar a acelerar el proceso de aprobación del medicamento, ya que el formato está diseñado para proporcionar una presentación clara y organizada de la información, con críticas más consistentes lo que facilita la revisión por parte de las Autoridades Regulatorias.

Además, el formato CTD también incluye una gran cantidad de información detallada sobre el medicamento, lo que puede ayudar a garantizar que se hayan abordado adecuadamente todos los aspectos importantes del medicamento, incluyendo los riesgos y beneficios potenciales. Esto es beneficioso para los pacientes y la industria en general, ya que se puede garantizar una mayor seguridad y eficacia en los medicamentos aprobados.

El CTD ha logrado en gran medida sus objetivos de ofrecer un formato común la información incluida en un expediente de presentación. Sin embargo, este también presenta ciertas desventajas entre ellas, la complejidad ya que requiere un conocimiento especializado para preparar y presentar adecuadamente el dossier. Por otra parte, el proceso de preparación de un dossier en formato CTD puede ser costoso y requerir mucho tiempo debido a la cantidad de información y documentación requerida. Además, este formato tiene una estructura predefinida que puede no adaptarse a todos los tipos de medicamentos o situaciones específicas, lo que puede limitar la flexibilidad en la presentación de información.

En general, el uso del formato CTD puede ofrecer numerosas ventajas, pero también puede presentar algunas desventajas. Es importante considerar cuidadosamente las necesidades y objetivos específicos al decidir si trabajar con un dossier en formato CTD es la mejor opción.

Un dossier en formato convencional presenta algunas ventajas, entre las que puede citarse que, al no tener una estructura predefinida, ofrece una mayor flexibilidad para la presentación de información, lo que permite adaptar el dossier a las necesidades específicas del medicamento o del país en el que se va a registrar. Por otra parte, el proceso de preparación de un dossier en formato convencional puede ser menos costoso que el formato CTD, ya que no requiere cumplir con una estructura predefinida y puede requerir menos documentación. Sin embargo, esto mismo puede ser una desventaja ya que puede llevar a una presentación desorganizada de la información y puede dificultar la revisión de la solicitud por parte de las Autoridades Regulatorias, lo que determinaría un proceso de aprobación del medicamento más lento. En general, el uso del formato convencional puede ofrecer algunas ventajas en términos de flexibilidad y costo, pero también puede presentar algunas desventajas en términos de estandarización y eficiencia.

Debido a que el CTD supone un cambio importante, tanto para las compañías farmacéuticas como para las Autoridades Sanitarias, aún son consideradas válidas ambas formas de registro en el mundo dependiendo del origen de la especialidad medicinal a registrar, de la región y/o autoridad sanitaria a cargo. Sin embargo, si se realiza un análisis a largo plazo se puede decir que una vez disponible el dossier en este formato junto con sus correspondientes cambios y/o actualizaciones documentadas, podría utilizarse para solicitar el registro sanitario ante distintas Autoridades Sanitarias del mundo sin necesidad de adaptar el dossier a un check list y/o lista de requerimientos específicos. Por esta razón, se puede afirmar que no deja de ser una herramienta disponible para las compañías farmacéuticas que a largo plazo podría verse reflejado en una reducción del tiempo empleado para la elaboración de las solicitudes y a su vez, una optimización de los recursos.

En conclusión, en Argentina es importante considerar cuidadosamente las necesidades y objetivos específicos del marco regulatorio al decidir si trabajar con un dossier u otro. Como se ha mencionado a lo largo del trabajo, la solicitud de inscripción en el REM está clasificada de acuerdo con el origen de la especialidad medicinal por lo que su aplicación dependerá del origen de la molécula y tanto los plazos de evaluación y aprobación como los requisitos pueden variar dependiendo del tipo de medicamento y del proceso específico de registro en cada caso.

## 9.Referencias bibliográficas

1. MSN. Ministerio de Salud de la Nación. Farmacopea Nacional Argentina. 8va ed.; 2010
2. Trámites ANMAT: Registro de Especialidades Medicinales en Argentina. <https://www.argentina.gob.ar/anmat/ regulados/tramitespresenciales/medicamentos/registro>.
3. ICH Official web site : ICH. [www.ich.org](http://www.ich.org).
4. Montpart E, Martín MP. Las Conferencias Internacionales de Armonización y el Common Technical Document (CTD). Offarm 2003;22(08):11826.
5. Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 6 de noviembre de 2001, por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano (DO L 311 de 28-11-2001).
6. Circular 11, Proceso de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales de medicamentos de origen biológico, vacunas y radiofármacos. Fecha de publicación 03/12/2019 - [www.boletinoficial.gob.ar](http://www.boletinoficial.gob.ar)
7. Disposición 9707/2019 - EVALUACIÓN DE INFORMACIÓN, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica. Publicada en el Boletín Nacional 03-Dic-2019.
8. Ley 16.463, Normas sobre Contralor Técnico y Económica de los Medicamentos, Drogas y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana - El Senado y Cámara de Diputados de la Nación Argentina.
9. Calidad de un medicamento, Ministerio de Salud Chile. 04 Abril 2016.
10. Medicamentos sintéticos. [https://www.ecured.cu/Medicamentos\\_sint%C3%A9ticos](https://www.ecured.cu/Medicamentos_sint%C3%A9ticos)
11. Documento técnico común. EUPATI Toolbox. Consultado el 6 de marzo de 2022. <https://toolbox.eupati.eu/glossary/documento-tecnico-comun/>
12. Mejora de la seguridad, calidad y eficacia de los medicamentos en la Región de las Américas, "Perspectiva general". Rev Panam Salud Pública 39(5), 2016
13. An overview of the Common Technical Document (CTD) regulatory dossier. Debbie Jordan Ltd, Hook, Hampshire, UK (The European Medical Writers Association 2014, Vol. 23 No. 2)
14. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use.Current Step 4 version dated 12 September 2002
15. Requisitos para el registro de medicamentos en las Américas (2013). Grupo de Trabajo en Registro de Medicamentos. Serie Red PARF, Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica - Documento Técnico N° 10, Washington: OPS.
16. Disposición 513/2019, Solicitudes de registro de especialidades medicinales - Boletín Nacional

17. Decreto N° 150/1992 (con las modificaciones del Dec. N° 968/1992, Dec. N° 1890/1992, Dec. N° 177/1993, Dec. N° 1528/2004 y Res. Conj. N° 452/2014 y N° 1227/2014) "Normas para el registro, elaboración, fraccionamiento, prescripción, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos. Ámbito de aplicación. Disposiciones generales." Buenos Aires 20/01/92.
18. USP "The United States Pharmacopeial" - Convention 2023.
19. GOODMAN - GILMAN. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 7a edición. Panamericana.



## 10. Anexo

### 10.1 Encuesta

# REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES: Dossier en formato convencional vs. Dossier en formato CTD (Common Technical Document)

---

#### 1. Género \*

- Femenino
- Masculino
- Prefiero no responder
- Otro: \_\_\_\_\_

#### 2. Rango etario \*

- 18-30
- 31-40
- 41-50
- 51-60
- 61 ó más

3. Si trabaja en la Industria Farmacéutica, ¿Podría indicar el área? \*

- Aseguramiento de Calidad
- Asuntos Regulatorios
- Control de Calidad
- Desarrollo
- Producción
- Farmacovigilancia
- Otro

4. ¿Conoce cuáles son los documentos que forman parte de un dossier para solicitar el registro de un medicamento en Argentina? \*

- Algunos
- Si
- No

5. ¿Conoce o ha escuchado hablar de registros en formatos CTD (Common Technical Document)? \*

- Si
- No

6. Si conoce los registros en formato CTD ¿Cree posible que la Autoridad Sanitaria solicite dossiers en formato CTD para todas las especialidades medicinales en un futuro?

- Si
- No
- No lo sé

7. ¿Considera que lleva más tiempo elaborar un dossier en formato CTD que un dossier en formato convencional para la solicitud de un nuevo registro?

- Si
- No
- No lo sé

8. Dado que un CTD cuenta con la información organizada en módulos, ¿Cree que puede llegar a ser más práctico para la Autoridad Sanitaria la evaluación de estos dossiers?

- Si, puede ser
- No, es lo mismo
- No lo sé

9. ¿La confección de un dossier en formato CTD contiene más información que un dossier convencional para la solicitud de un nuevo registro?

- Si
- No
- No lo sé

10. ¿Considera complejo la confección de un dossier en formato CTD contemplando la información de cada módulo?

- Si
- No
- No lo sé

11. En caso de cortes de plazo y/o requerimientos de la Autoridad Sanitaria, ¿Considera indistinto el formato en que se presenta la documentación para dar respuesta?

- Si
- No
- No lo sé

12. Teniendo en cuenta que esta forma de registros se implementa cada vez en más países, ¿Considera que los laboratorios deberían invertir en capacitar al equipo de asuntos regulatorios en ello?

- Si
- No