

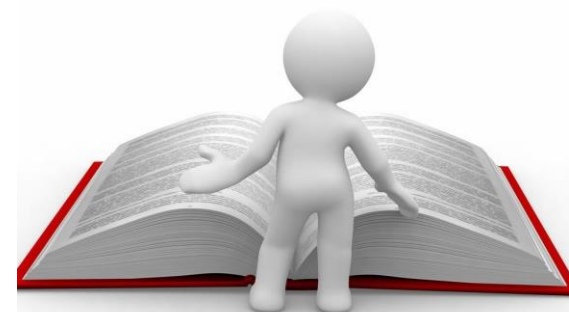
REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Normativa y principales causas de prevención

Unidad de Registros
Ministerio de Salud



Normativa



**Reglamento de
Inscripción y Control de
Medicamentos
Biológicos. Decreto No.
37006-S.**

**RTCA 11.03.59:11
Productos
Farmacéuticos.
Medicamentos para Uso
Humano. Requisitos de
Registro Sanitario.**

**RTCA 11.03.47:07
Productos
Farmacéuticos.
Medicamentos para Uso
Humano. Verificación de
la Calidad.**

**RTCA 11.01.04:10
Productos
Farmacéuticos. Estudios
de Estabilidad para
Medicamentos para Uso
Humano.**


**RTCA 11.01.02:04
Productos
Farmacéuticos.
Etiquetado de Productos
Farmacéuticos de Uso
Humano.**


**RTCA 11.03.39:06
Productos
Farmacéuticos.
Validación de métodos
analíticos para la
evaluación de la calidad
de los medicamentos**

Principios activos biológicos



Inicio Cómo navegar Funcionarios Seleccionar idioma

 **Ministerio de Salud**





Inicio Sobre ministerio Trámites **Información** Centro de información Centro de prensa Contáctenos   

INFORMACIÓN

- Aguas residuales
- Guía de requisitos de importación
- Manipulación de alimentos
- Medicamentos
- Productos registrados
- Proveedores suspendidos
- Tabaco
- Tratamiento de lodos
- Gestores de residuos
- Empresas farmacéuticas
- Garantías en custodia vencidas
- Unidades de Cumplimiento

PRODUCTOS REGISTRADOS

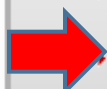
Ordenar por

 Vinculación de patentes y protección de datos de prueba / 10-07-15 (74 KB) (18045 descargas) Nuevo Popular	10 Jul 2015
 DRPIS PRODUCTOS NATURALES / 29-06-15 (269 KB) (43593 descargas) Popular	29 Jun 2015
 DRPIS PRODUCTOS QUIMICOS NO PELIGROSOS /29-06-15 (508 KB) (89749 descargas) Popular	29 Jun 2015
 DRPIS EQUIPO Y MATERIAL BIOMEDICO / 29-06-15 (3 MB) (97964 descargas) Popular	29 Jun 2015
 DRPIS MEDICAMENTOS REGISTRADOS / 29-06-15 (2 MB) (143770 descargas) Popular	29 Jun 2015
 DRPIS ALIMENTOS / 29-06-15 (178 KB) (73474 descargas) Popular	29 Jun 2015
 DRPIS QUIMICOS PELIGROSOS ANTES DEL 2007 /29-06-15 (8.37 MB) (80314 descargas) Popular	29 Jun 2015
 DRPIS PRODUCTOS PARA EL HIGIENE / 29-06-15 (1.15 MB) (52946 descargas) Popular	29 Jun 2015
 DRPIS QUIMICOS PELIGROSOS DESPUES DEL 2007 / 29-06-15 (9 MB) (78998 descargas) Popular	29 Jun 2015
 LISTADO DE RADIOFARMACOS REGISTRADOS (15 KB) (123 descargas) Popular	18 Jun 2015
 LISTADO PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLOGICOS (31 KB) (155 descargas) Popular	18 Jun 2015

<http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/informacion/productos-registrados>

Regístrelo

- ▶ Bienvenida
- ▶ Introducción
- ▶ Preguntas Frecuentes
- ▶ Soporte remoto
- ▶ Manuales de usuario
- ▶ Jefes Unidades de Atención al Cliente
- ▶ Guías
- ▶ Comunicado Equipo y Material Biomédico
- ▶ Comunicado Cosméticos
- ▶ Comunicado de la Dirección Nacional de Notariado
- ▶ Horarios de Atención
- ▶ Radiofármacos
- ▶ CIRCULAR DRPIS-359-03-2015 / Agilización de trámites (Medicamentos - EMB)
- ▶ Directriz para Agilización de Trámites (Alimentos)
- ▶ Lista Principios Activos Biológicos
- ▶ Conferencias
- ▶ Lista de radiofármacos registrados



Requisitos de Inscripción y Renovación



Requisitos de Cambios Post-registro



Proceso de fabricación
Actualización de cepas



Fabricante
Proceso de fabricación
Materiales de partida

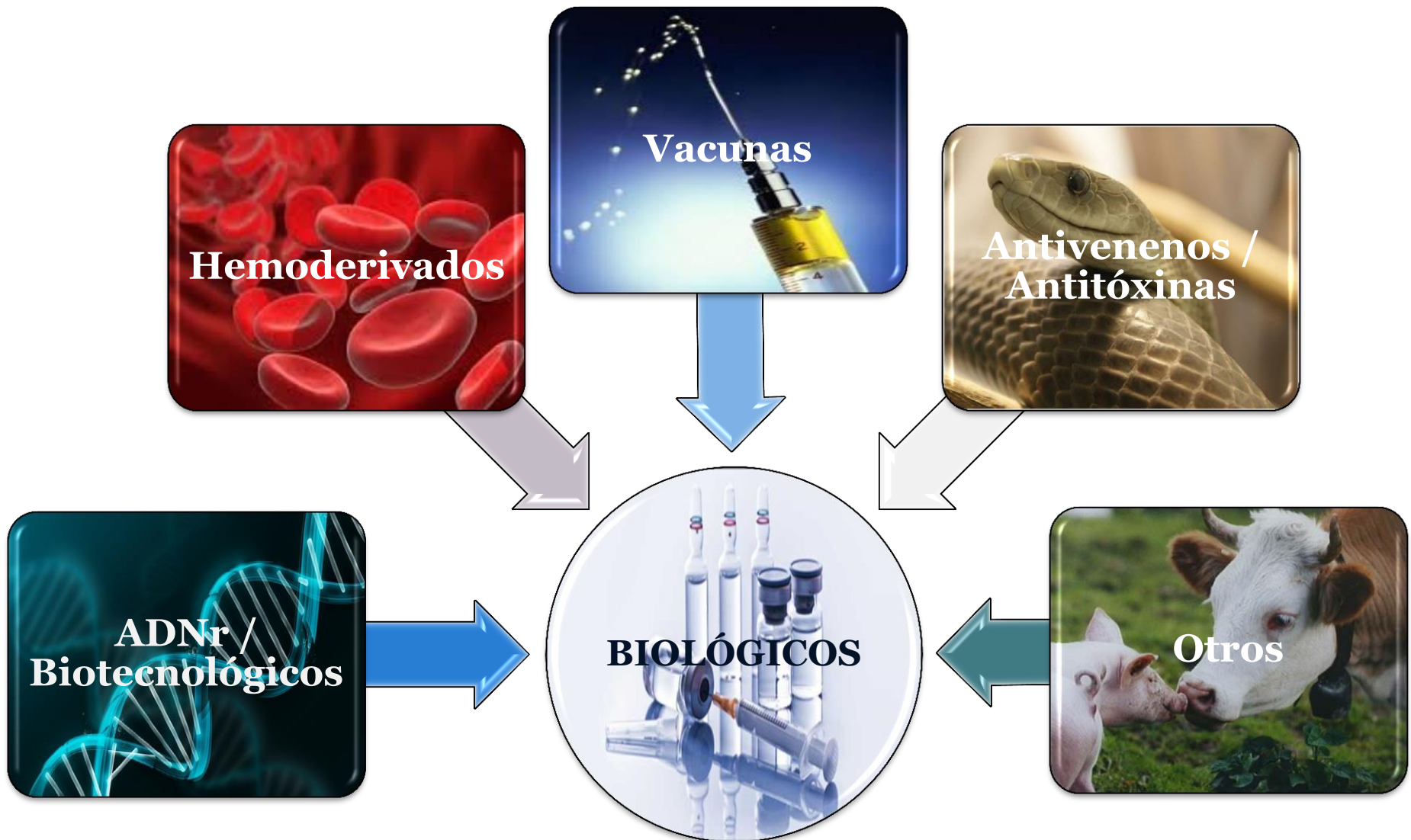


Requisitos Generales

- Artículo 5.3: Información sobre el estatus Regulatorio del producto a nivel internacional.
- Artículo 5.4: Información relativa de Seguridad y Eficacia.
 - Innovadores, Vacunas y Biosimilares
 - Documentación comparativa de calidad que demuestre que el principio activo del producto sometido a trámite está comprendido en un producto previamente registrado.



Clasificación



Requisitos adicionales según clasificación



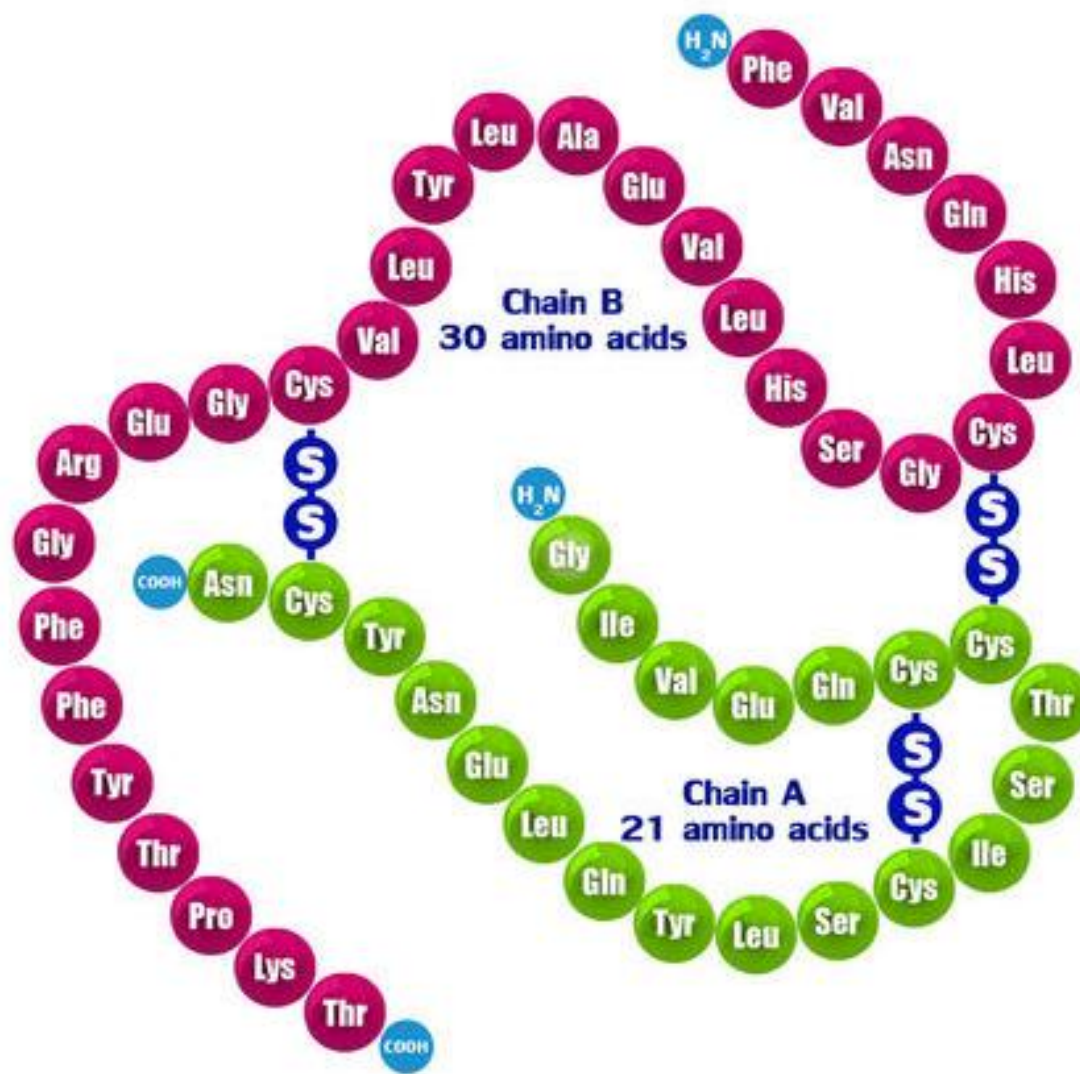


ADN recombinante/Biotecnológicos

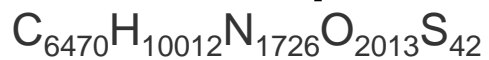
Anexo 2	Decreto No. 37006-S
1. Información de calidad del principio activo.	Artículo 5.6.a
1.1. Descripción estructura química, <u>secuencia de aminoácidos</u> , <u>modificaciones postraduccionales</u> , propiedades fisicoquímicas, biológicas e <u>inmunológicas</u> . ¹	Artículo 5.6.a.i



¹ 3.2.S.1 (1.2,1.3),



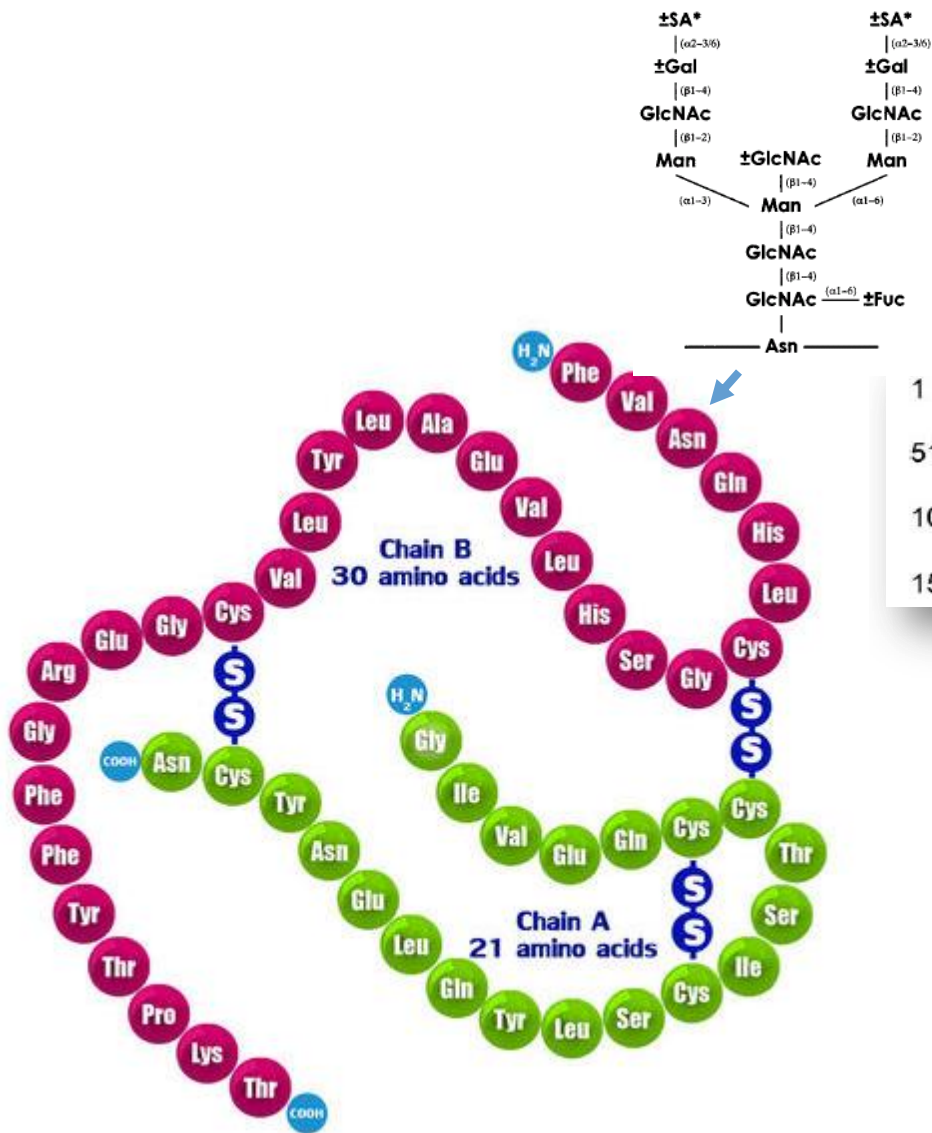
- **Fórmula química**



- **Peso Molecular**

Daltons

g/mol



1 SYNLLGFLQRSSNFQSQK#LLWQLNGRLEYC LKDRMNFDP EEIK#QLQQFQ
 51 KEDAALTIYE MLQNIFAIFR QDSSSTGWNE TIVENLLANV YHQINHLKTV
 101 LEEKLEKEDFTR↓GK↓LMSSLH LKRYYGR ILHYLK↓AK↓EYSHC AWTIVR VEIL
 151 R NFYFINRLTGYLRN

Estructura de los oligosacáridos presentes

Oligosacárido	Nomenclatura
$\begin{array}{c} \text{GlcNAc}-\text{Man} \\ \text{GlcNAc}-\text{Man} \end{array} \left. \vphantom{\begin{array}{c} \text{GlcNAc}-\text{Man} \\ \text{GlcNAc}-\text{Man} \end{array}} \right\} \text{Man}-\text{GlcNAc}-\text{GlcNAc} \begin{array}{c} \text{Fuc} \\ \\ \text{GlcNAc} \end{array}$	G0
$\text{Gal} \left\{ \begin{array}{c} \text{GlcNAc}-\text{Man} \\ \text{GlcNAc}-\text{Man} \end{array} \right. \left. \vphantom{\begin{array}{c} \text{GlcNAc}-\text{Man} \\ \text{GlcNAc}-\text{Man} \end{array}} \right\} \text{Man}-\text{GlcNAc}-\text{GlcNAc} \begin{array}{c} \text{Fuc} \\ \\ \text{GlcNAc} \end{array}$	G1

Propiedades

Físicoquímicas

Determinación de la composición, propiedades físicas y estructura primaria del producto.

(peso o tamaño molecular, patrón de isoformas, patrones electroforéticos o cromatográficos)

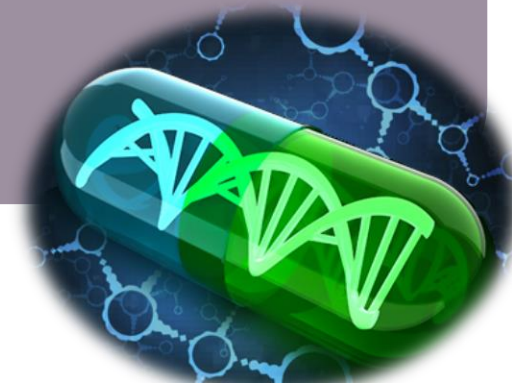
Biológicas

Describe la habilidad específica o capacidad de un producto para alcanzar el efecto biológico definido

(ensayos biológicos, ensayos de unión al receptor, potencia)

Inmunológicas

Establece su identidad, homogeneidad o pureza, cuantificación, utilizando anticuerpos, ensayos de unión

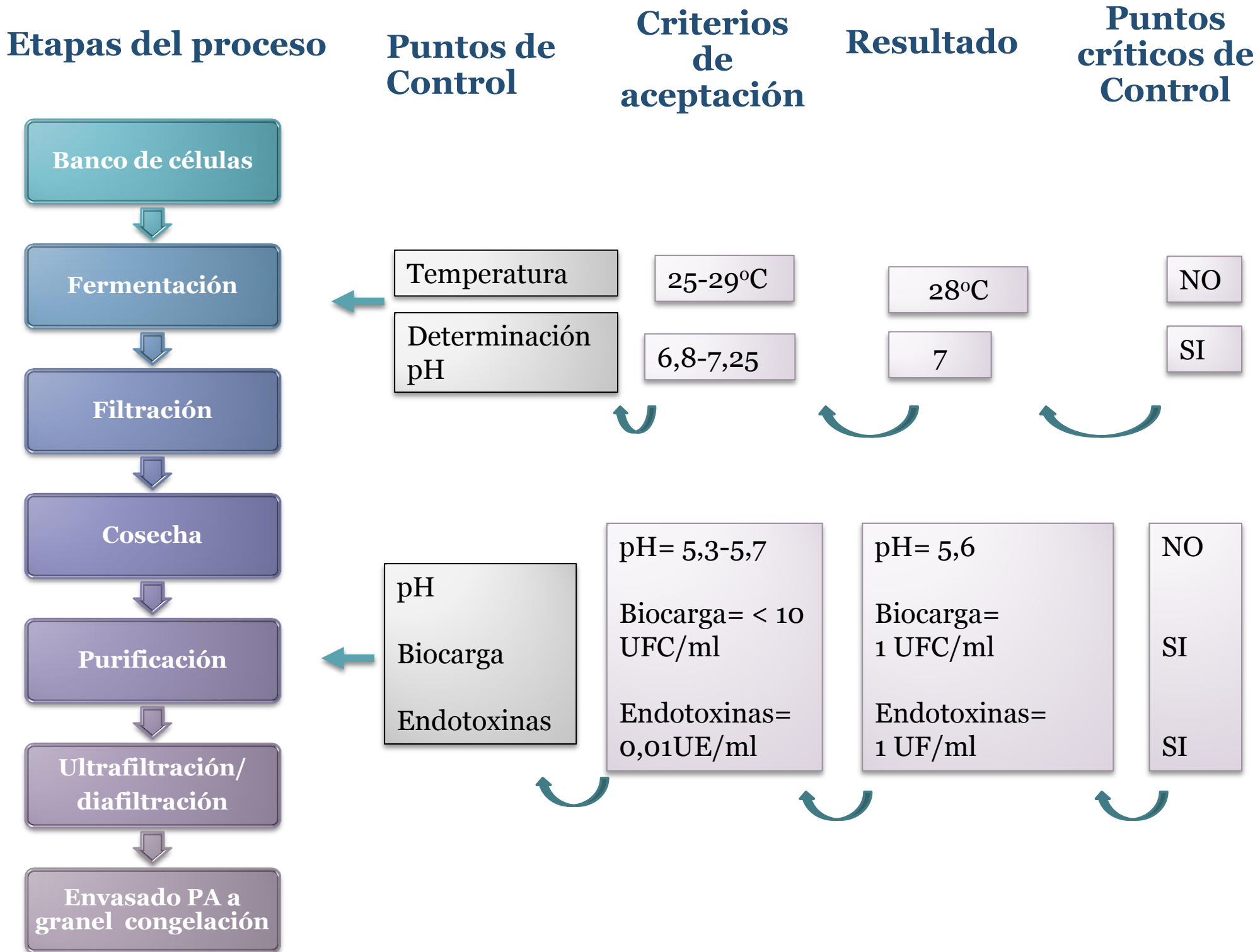




ADN recombinante/ Biotecnológicos

Anexo 2	Decreto No. 37006-S
1. Información de calidad del principio activo.	Artículo 5.6.a
1.2 <u>Descripción del proceso de fabricación, de los controles durante el proceso, del control del sustrato celular, del control de las etapas críticas y de los productos intermedios y de la validación de los procesos.</u> ²	Artículo 5.6.a.ii

² 3.2.S.2 (2.2, 2.3, 2.4, 2.5),



Control del Sustrato celular

Control de la Fuente y Materiales de partida de origen biológico

- Seguridad viral de materiales de origen biológico.



Fuente, historia, y la generación del sustrato celular

- Fuente del sustrato celular,
- Análisis del constructo para la modificación genética de las células
- Clon celular utilizado para desarrollar el Banco Celular Maestro

Sistema de Banco Celular, caracterización y pruebas

- Sistema de bancos celulares (Maestro y de Trabajo),
- Pruebas de control de calidad
- Estabilidad de la línea celular en la producción y almacenamiento.



ADN recombinante/ Biotecnológicos

Anexo 2	Decreto No. 37006-S
1. Información de calidad del principio activo.	Artículo 5.6.a
1.3. <u>Descripción de la metodología para la caracterización</u> , incluyendo la descripción de la estructura química y las impurezas relacionadas con el producto, el proceso y contaminantes. ³	Artículo 5.6.a.iii

Metodología caracterización de la estructura

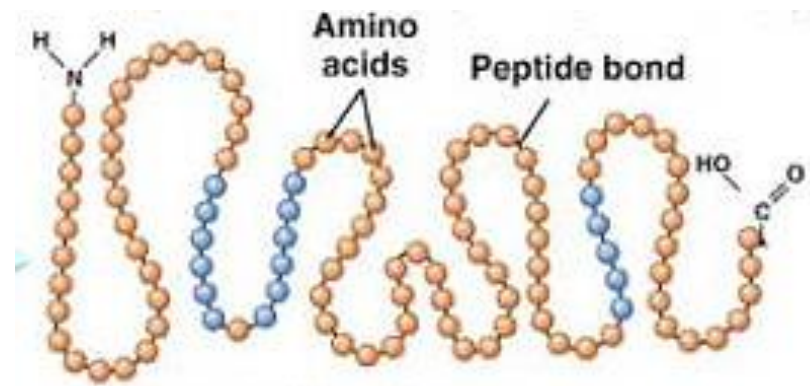
Estructura primaria

1. Análisis de aminoácidos

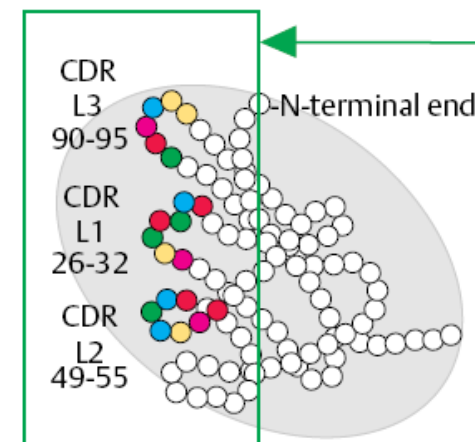
- contenido de aminoácidos
- análisis de la secuencia
- amino terminal
- puente de disulfuro
- estructura carbohidratos

2. Pureza

- SDS-PAGE
- Enfoque Isoeléctrico



(a) Primary structure—the amino acid sequence



Ejemplos técnicas: HPLC, degradación EDMAN, digestión enzimática, RP-HPLC

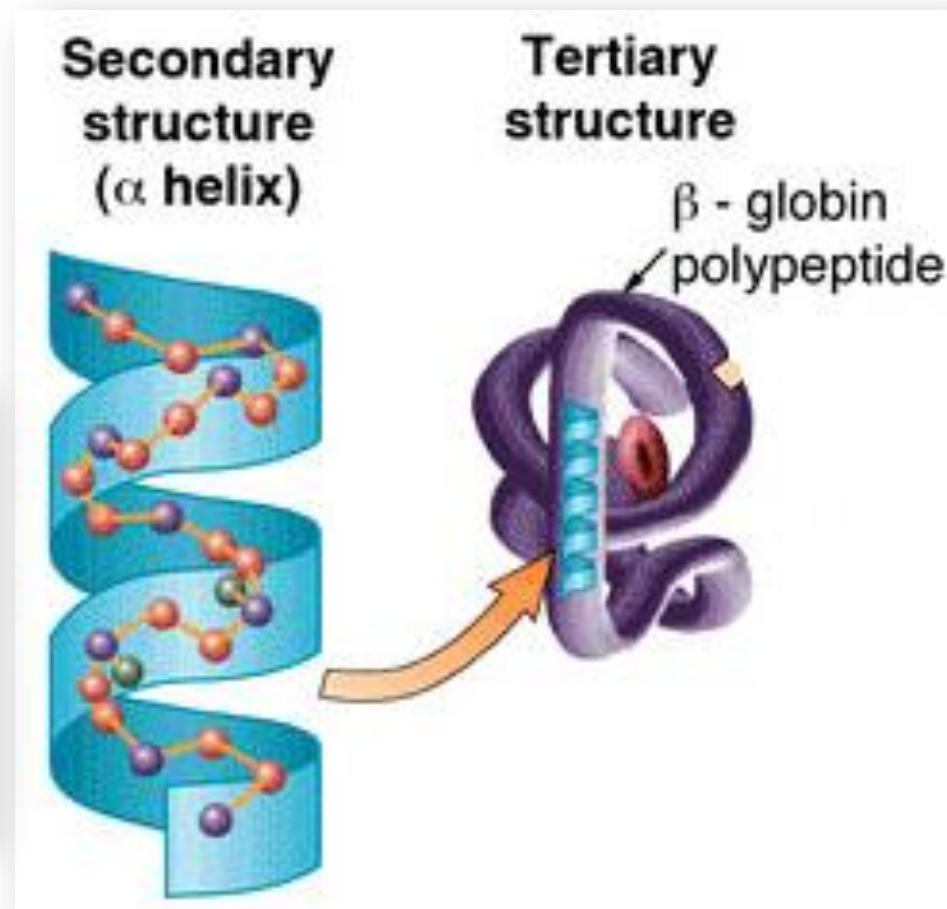
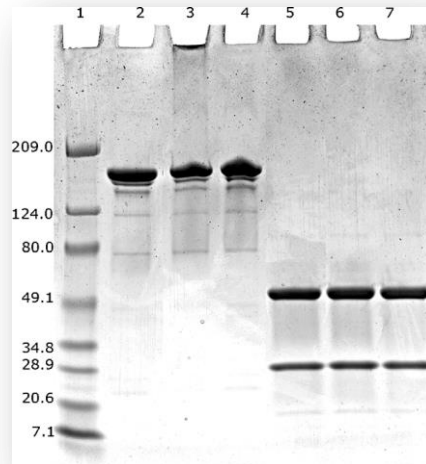
Metodología caracterización de la estructura

Estructura secundaria

- Espectroscopía Dicroísmo Circular.
- Espectroscopía Ultravioleta

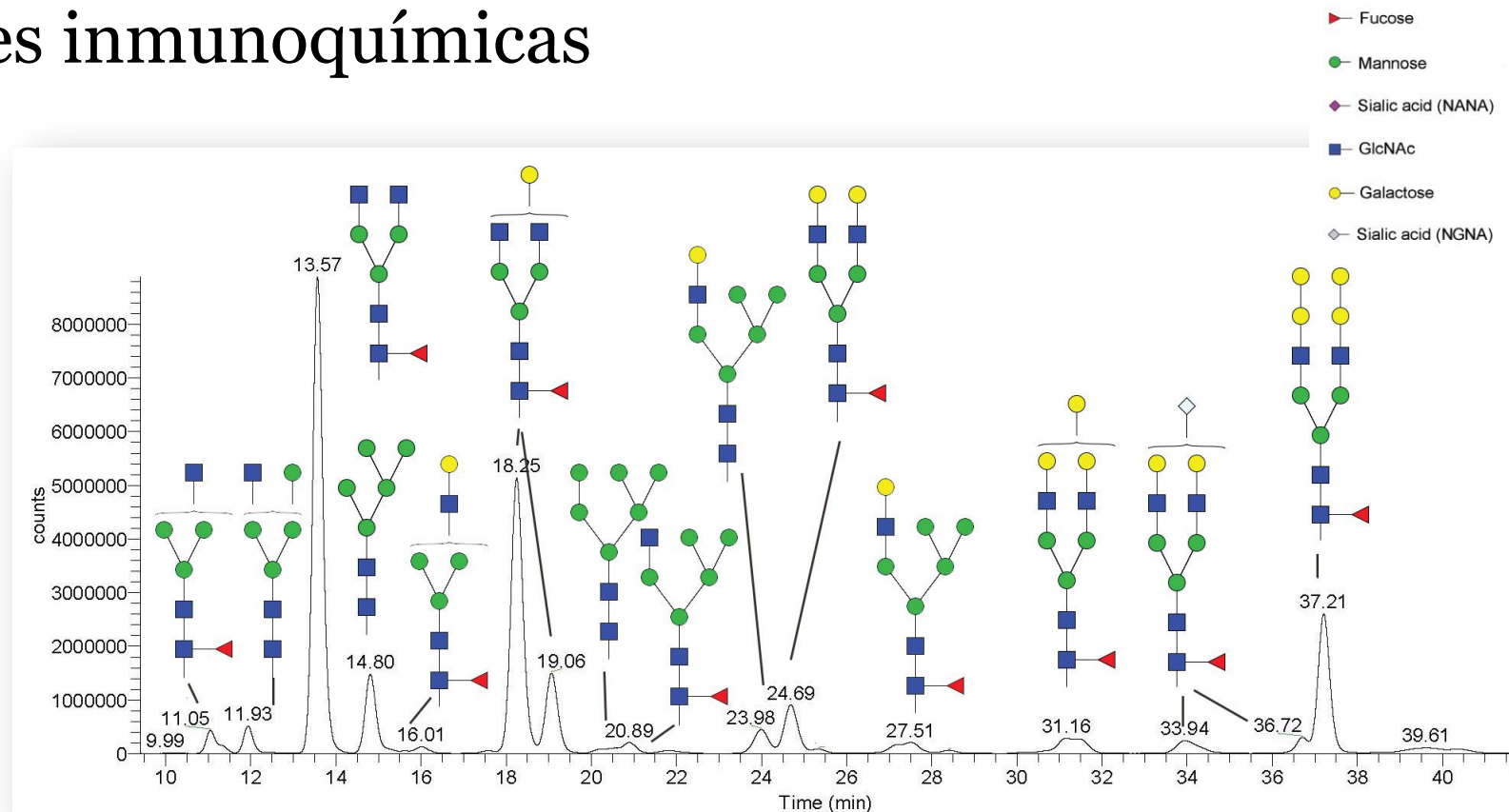
Estructura terciaria

- ELISA
- SDS-PAGE →
- entre otros..



Metodología caracterización de la estructura

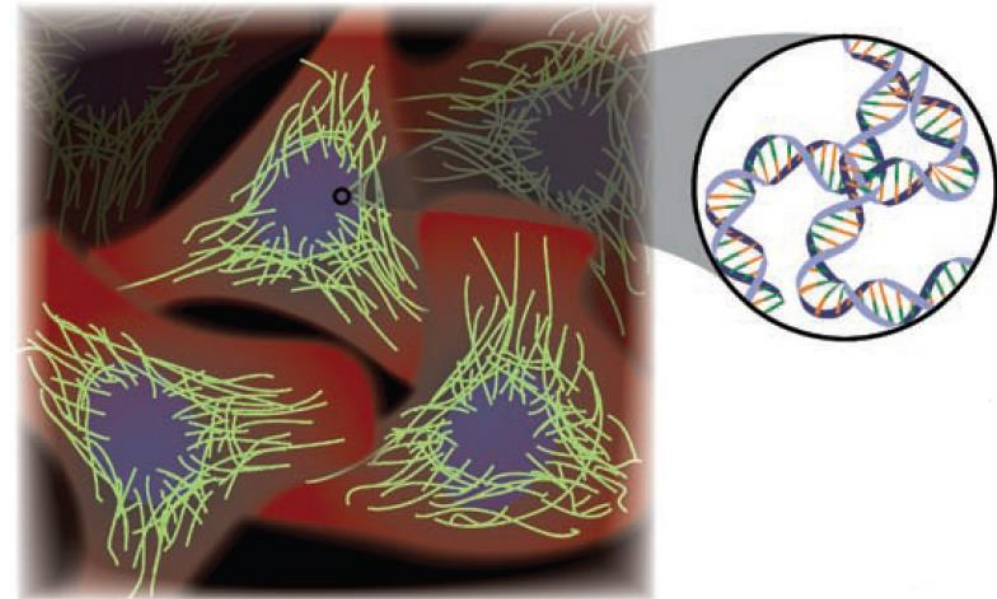
- Formas postraduccionales (perfil N-glicanos)
- Actividad Biológica, pureza, propiedades inmunoquímicas



Impurezas

Relacionadas con la célula huésped (ADN, proteína A y proteínas de células de ovario de hámster chino),

No relacionadas con la célula huésped (metotrexato, gentamicina, MOPSO e insulina)





ADN recombinante/Biotecnológicos

Anexo 2	Decreto No. 37006-S
1.4. Descripción de los controles del principio activo, incluyendo especificaciones de calidad, <u>métodos analíticos y validación de los métodos analíticos</u> . ¹	Artículo 5.6.a.iv

¹ 3.2.S.4 (4.1, 4.2, 4.3)

Métodos analíticos

- 1. Objetivo
- 2. Equipos y Reactivos
- 3. Preparación de muestras
- 4. Procedimiento
- 5. Análisis de los resultados



Validación métodos analíticos



ADN recombinante/ Biotecnológicos

Anexo 2	Decreto No. 37006-S
1.5. <u>Descripción de los patrones o materiales de referencia</u> *. ²	Artículo 5.6.a.v
1.6. <u>Descripción del sistema cierre-envase</u> . ³	Artículo 5.6.a.vi
1.7 Descripción y resultados del estudio de estabilidad. ⁴	Artículo 5.6.a.vii

* Indican el número de lote pero no presentan el certificado de análisis

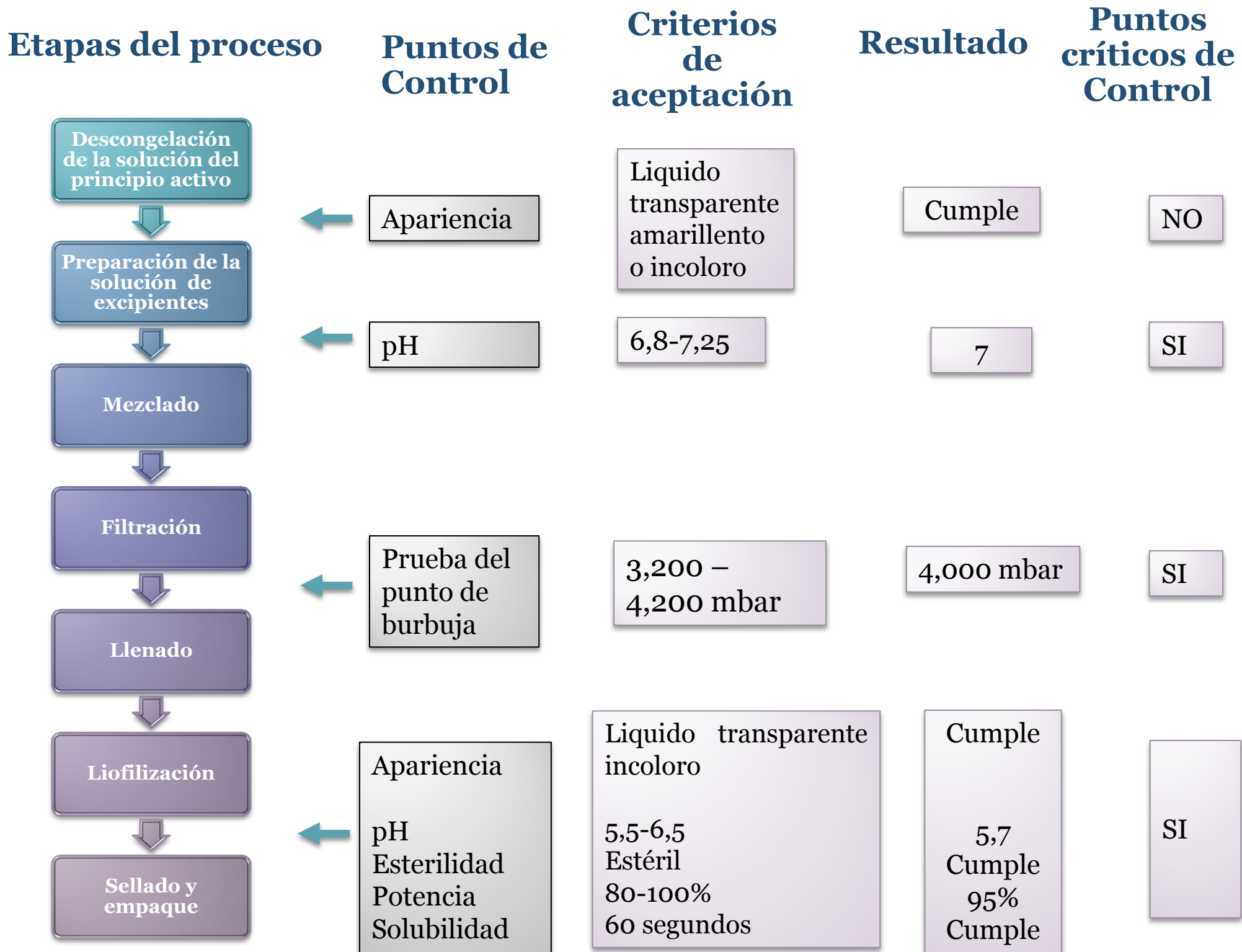
² 3.2.S.5, ³ 3.2.S.6, ⁴ 3.2.S.7 (7.1, 7.3)



ADN recombinante/ Biotecnológicos

Anexo 2	Decreto No. 37006-S
2. Información de calidad relacionada al producto terminado.	Artículo 5.6.b
2.1. Descripción del producto y de su composición. ¹	Artículo 5.6.b.i
2.2 <u>Descripción del proceso de fabricación</u> , de los <u>controles durante el proceso</u> , del <u>control de las etapas críticas</u> y de los productos intermedios y de <u>la validación de los procesos</u> . Cuando está involucrado más de un fabricante indicar en que paso interviene cada uno. ²	Artículo 5.6.b.ii

¹ 3.2.P.1, ² 3.2.P.3 (3.3, 3.4, 3.5)



ADN recombinante/Biotecnológicos



Anexo 2

Decreto No. 37006-S

2.3. Descripción del control de calidad, incluyendo especificaciones, métodos analíticos, validación de los métodos analíticos, análisis de los resultados de los lotes utilizados para las especificaciones, caracterización de impurezas y contaminantes y justificación de las especificaciones que garanticen la uniformidad lote a lote.¹

Artículo 5.6.b.iii

2.4. Descripción de los patrones o materiales de referencia.²

Artículo 5.6.b.iv

2.5. Descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios. Detalles sobre la inactivación y eliminación viral.³

Artículo 5.6.b.v

3. Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización.

Artículo 5.6.b.vi

¹ 3.2.P.5 (5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6), ² 3.2.P.6, ³ 3.2.A.2

Biosimilares

APARTADO 4.

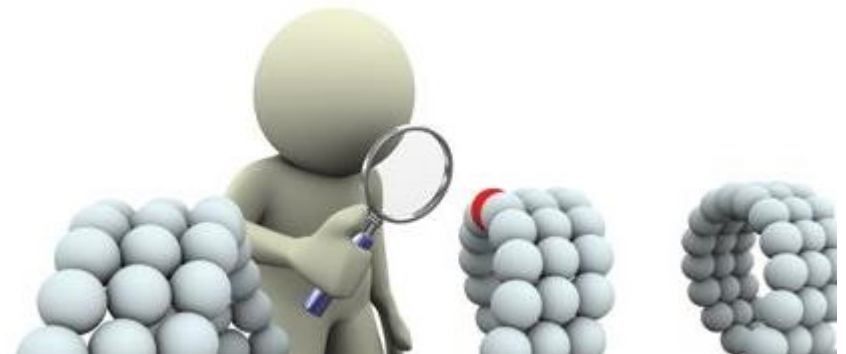
Decreto No. 37006-S

1. Ejercicio de biosimilitud relacionado a la calidad para el principio activo y producto terminado.

Artículo 5.12

2. Estudios preclínicos (in vitro e in vivo) de naturaleza comparativa entre el medicamento biosimilar y el producto innovador de referencia.

Artículo 5.12.a



Biosimilares

APARTADO 4.

3. Estudios clínicos comparativos con el medicamento biológico de referencia para cada una de las indicaciones que se solicita.

- 3.1 Estudios farmacocinéticas.
- 3.2 Estudios farmacodinámicos.
- 3.3 Estudios de eficacia clínica.
- 3.4 Estudios de seguridad.
- 3.5 Estudios de inmunogenicidad.

Decreto No. 37006-S

Artículo 5.12.b



Biosimilares



APARTADO 4.

Decreto No. 37006-S

4. Carta de aprobación de los estudios clínicos emitida por el o los Comités ético-científicos debidamente legalizada o apostillada. Dichos comités deberán estar reconocidos por la autoridad sanitaria del país donde se realizaron los estudios.

Artículo 5.12.c

5. Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia postcomercialización.

Artículo 5.12.d

6. Detalle sobre el criterio empleado para seleccionar el producto biológico de referencia con el cual se hizo el ejercicio de biosimilitud.

Artículo 5.12.e

Hemoderivados

Anexo 4	Decreto No. 37006-S
1. Fórmula maestra, incluyendo el tamaño del lote ¹	Artículo 5.7.a
2. Información sobre los materiales de partida²	
2.1 Descripción de los materiales de partida de origen biológico, tales como donaciones de plasma o componentes de sangre	Artículo 5.7.b
2.2 Especificaciones de calidad de los materiales de partida	Artículo 5.7.b
2.3 <u>Métodos analíticos para el control de los materiales de partida</u>	Artículo 5.7.b
2.4 Reporte de validación de métodos analíticos utilizados para el control de los materiales de partida	Artículo 5.7.b



¹ 3.2.P.3.2, ² 3.2.S.2.3 ó PMF (Plasma Master File o Archivo Principal del Plasma)

Hemoderivados



Anexo 4	Decreto No. 37006-S
2.5. Certificado de registro sanitario vigente emitido por autoridad sanitaria competente que realice la Certificación del Archivo Principal del Plasma (Plasma Master File)	Artículo 5.8.a
2.6. Información sobre la selección y control de donantes	Artículo 5.8.b
2.7. Descripción de los procedimientos utilizados y diagrama para garantizar la trazabilidad del producto terminado hasta los donantes	Artículo 5.8.c
2.8. Información de los resultados de los pruebas para detectar anticuerpos de VIH 1 y VIH 2, anticuerpos para hepatitis C y la prueba de ELISA o RIA para hepatitis B que detecte 0.5 UI por ml de antígeno HBs o menos	Artículo 5.8.d



Hemoderivados

Anexo 4	Decreto No. 37006-S
2.9. Información sobre los centros en los que se obtiene el plasma ¹	Artículo 5.8.e
2.9.1 Descripción de la localización de los centros de obtención del plasma (incluir país de origen del plasma)	Artículo 5.8.e
2.9.2 Información sobre las inspecciones realizadas	Artículo 5.8.e

Dirección (indicar todos los centros donde se colecta el plasma)	Actividades de colecta y procesamiento			Inspección por una autoridad competente no EU			Auditoria	
	Plasmaferesis	Sangre entera	Procesamiento de sangre (incl. Congelamiento) (S/N)	País	Fecha de la última inspección	Resultado final (observaciones)	Auditor Alcance Resultado	Fecha (y frecuencia)
Establecimiento responsable de la colecta: Nombre del establecimiento								
País: Estados Unidos								
No. Calle, Estado, Código de área	X		S	USA	Mes-Año	Pasa	-PPTA ¹ -IQPP ² -Pasa	Mes-Año (Cada 3 años)

¹PPTA: Plasma Protein Therapeutics Association ² IQPP: International Quality Plasma Program

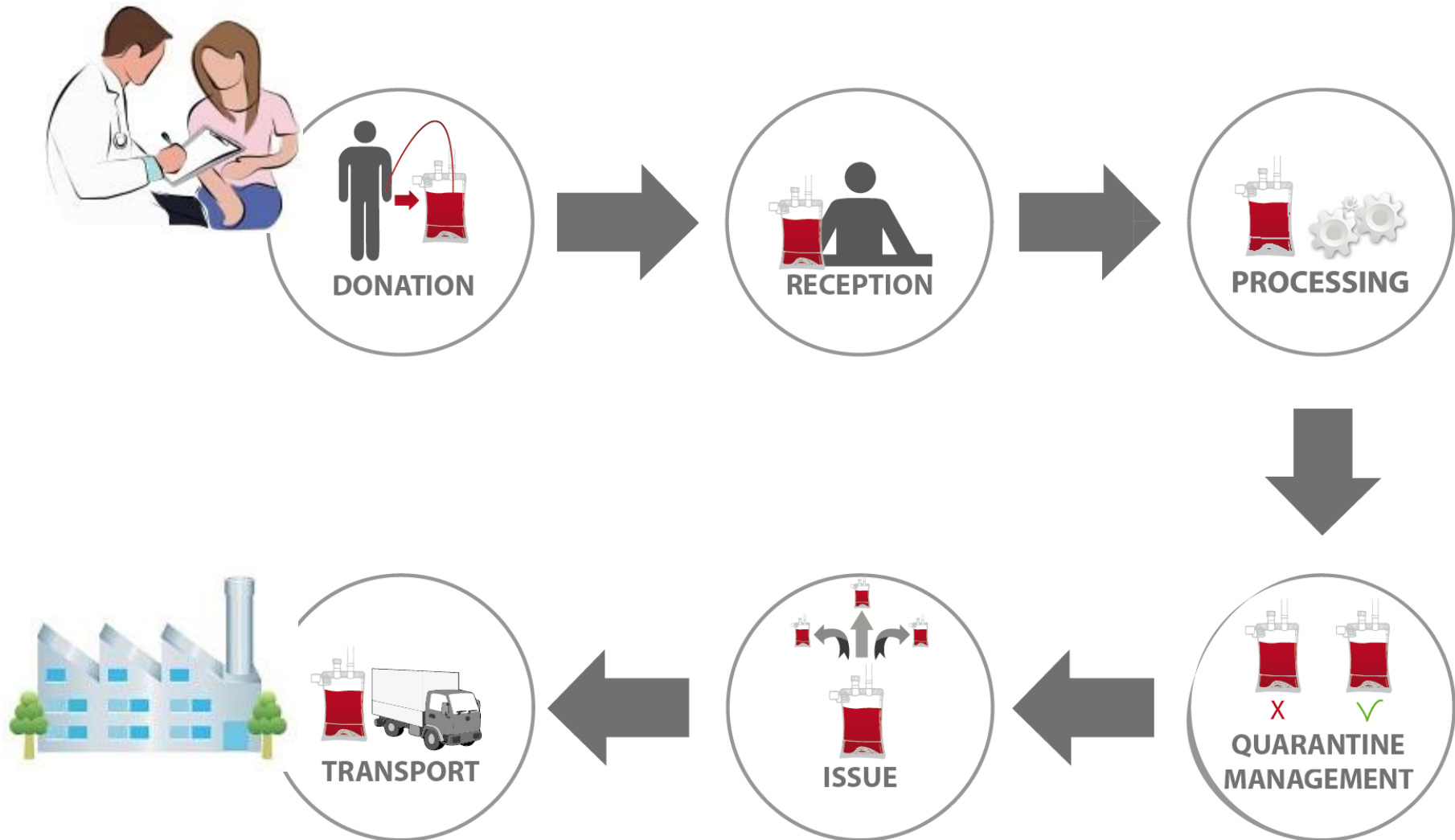
Hemoderivados

Anexo 4	Decreto No. 37006-S
2.9.3 Información sobre la política de cuarentena.	Artículo 5.8.e
2.9.4. Información sobre el plasma obtenido (donación o plasmaféresis), el tipo de donación (altruista o retribuida), datos del porcentaje de seroconversión de los donantes habituales y datos de marcadores en primera donación. ¹	Artículo 5.8.e
2.9.5 Información sobre las condiciones de almacenamiento y de transporte del plasma establecidas por el fabricante. ¹	Artículo 5.8.e



¹ 3.2.S.2.3 ó PMF

Hemoderivados





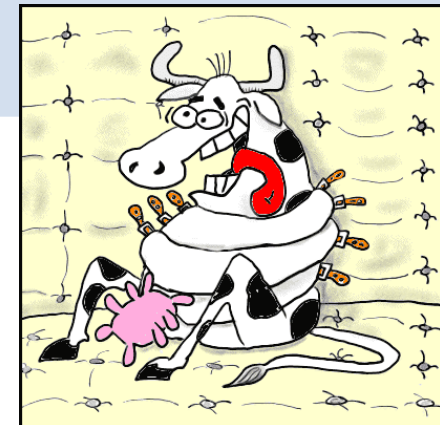
Hemoderivados

Anexo 4	Decreto No. 37006-S
3. Información sobre el proceso de fabricación	Artículo 5.7.c
<u>3.1 Diagrama del flujo de producción señalando los controles del proceso y cuando participe más de un fabricante, indicar en qué paso interviene cada uno¹</u>	Artículo 5.7.c.i
3.2 Descripción completa de todo el proceso, métodos de fabricación y sus controles, incluyendo los criterios de aceptación y rechazo ¹	Artículo 5.7.c.ii
3.3 Especificaciones de control de proceso y métodos analíticos validados ¹	Artículo 5.7.c.iii

¹3.2.S.2.2, 3.2.S.2.4, 3.2.P.3.3, 3.2.P.3.4; ² 3.2.S.3.1, 3.2.S.3.2, 3.2.S.4.1, 3.2.S.4.2, 3.2.S.4.3; ³ 3.2.A.2

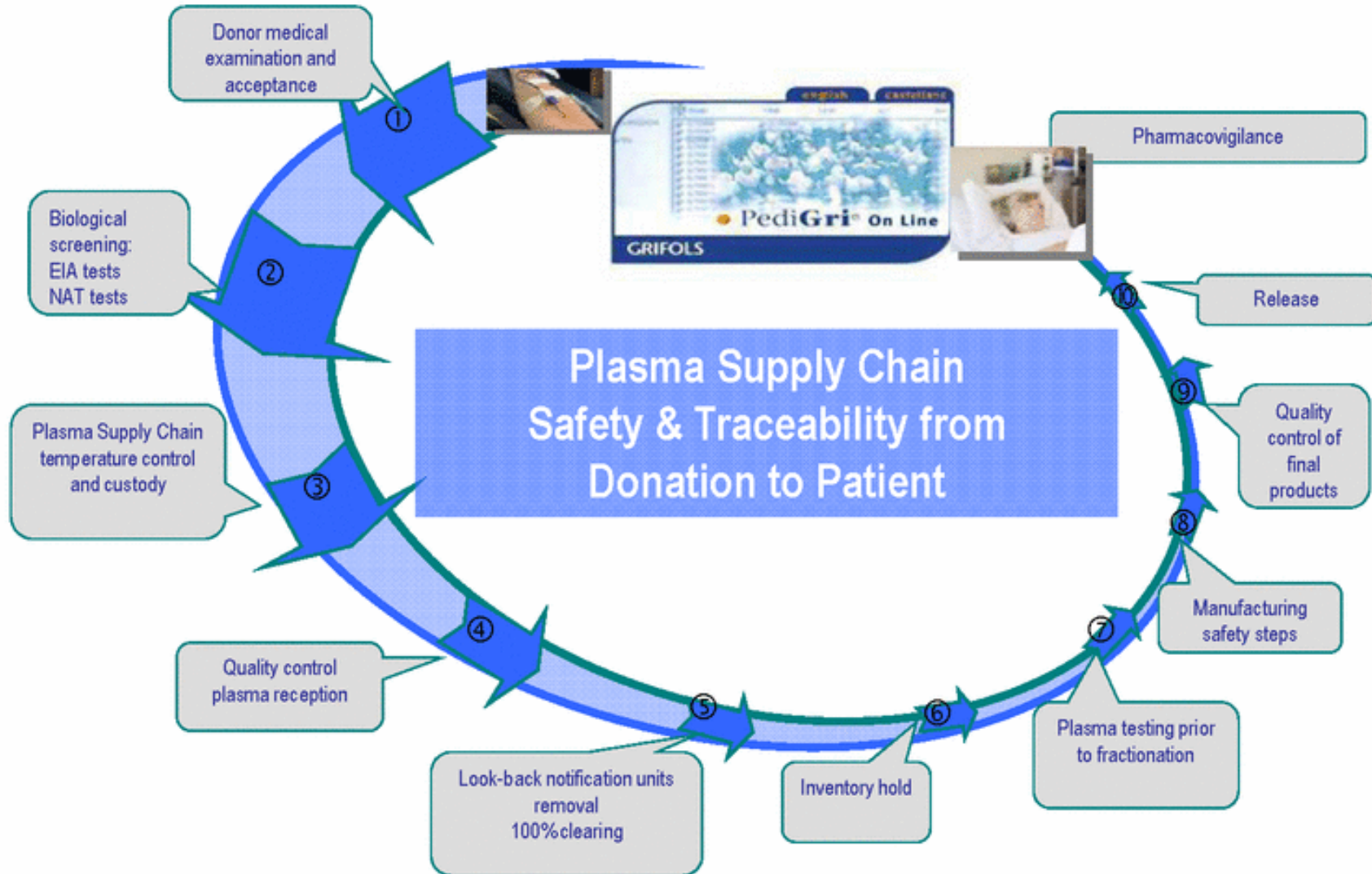
Hemoderivados

Anexo 4	Decreto No. 37006-S
3.4 Criterios de reproceso para cada etapa ¹	Artículo 5.7.c.iv
3.5 Especificaciones de calidad que incluyan la caracterización y pureza del producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas para su comprobación ²	Artículo 5.7.c.v
3.6 <u>Documento en el que el fabricante indique que su proceso de manufactura logra para todos los lotes fabricados, una reducción máxima de la infectividad por priones³</u>	Artículo 5.7.c.vi



¹3.2.S.2.2, 3.2.S.2.4, 3.2.P.3.3, 3.2.P.3.4; ² 3.2.S.3.1, 3.2.S.3.2, 3.2.S.4.1, 3.2.S.4.2, 3.2.S.4.3; ³ 3.2.A.2

Hemoderivados





Hemoderivados

Anexo 4	Decreto No. 37006-S
4. Certificados analíticos	Artículo 5.7.d
4.1 Principio (s) activos (s)	Artículo 5.7.d
4.2 Sustancia (s) auxiliar (es)	Artículo 5.7.d
4.3 Producto en proceso (producto intermedio)	Artículo 5.7.d
4.4 Producto terminado	Artículo 5.7.d
4.5 Sustancia (s) de referencia (s)	Artículo 5.7.d
5. <u>Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización</u>	Artículo 5.7.e





Antivenenos / Antitoxinas

Anexo 5	Decreto No. 37006-S
1. Fórmula maestra, incluyendo el tamaño de lote	Artículo 5.11.a
2. Información sobre materiales de partida de origen biológico tales como: venenos y plasma o componentes de sangre	
2.1 Descripción de los materiales de partida	Artículo 5.11.b
2.2 Especificaciones de control de calidad de los materiales de partida	Artículo 5.11.b
2.3 Descripción completa de los métodos de análisis para el control de materiales de partida y reporte de validación de la metodología analítica	Artículo 5.11.b
2.4 Descripción completa de los métodos para la exclusión de agentes adventicios	Artículo 5.11.b

Antivenenos / Antitoxinas



Anexo 5

Decreto No. 37006-S

3. Información sobre el control de los lotes de veneno utilizados para la inmunización del animal donador

Artículo 5.11.c

3.1 Certificación firmada por el regente biológico de la o las especies de serpientes utilizadas en las extracciones de veneno para las mezclas de inmunización, que incluyan los nombres científicos y comunes de las serpientes empleadas

Artículo 5.11.c.i

3.2 Diagrama de flujo que describa la manipulación y almacenamiento de las mezclas de veneno para inmunización, incluyendo las condiciones de almacenamiento

Artículo 5.11.c.ii

3.3 Resultados de pruebas biológicas y bioquímicas que certifiquen la consistencia de los venenos (perfil cromatográfico HPLC y actividad toxicológica DL50 específicamente)

Artículo 5.11.c.iii



Antivenenos / Antitoxinas

Anexo 5

Decreto No. 37006-S

4. Información de los lotes de plasma obtenidos de los animales inmunizados

Artículo 5.11.d

4.1. Descripción de las pruebas de endotoxinas, potencia neutralizante de la mezcla de plasma para un lote y contenido de proteínas

Artículo 5.11.d.i

4.2 Información de los venenos empleados en la inmunización, fechas de sangría, fechas de inmunización e identificación de los caballos para un lote específico

Artículo 5.11.d.ii

4.3 Perfil de identificación de los caballos participantes de un lote específico de plasma, con su respectiva raza, sexo, edad y peso

Artículo 5.11.d.iii



Antivenenos / Antitoxinas



Anexo 5	Decreto No. 37006-S
5. Información sobre el proceso de fabricación	Artículo 5.11.e
5.1 Diagrama del flujo de fabricación señalando los controles del proceso y cuando participe más de un fabricante, indicar en qué paso interviene cada uno	Artículo 5.11.e.i
5.2 Descripción completa de todo el proceso, métodos de fabricación y sus controles. Información sobre los pasos de purificación, incluyendo los criterios de aceptación y rechazo	Artículo 5.11.e.ii
5.3 Especificaciones de control del proceso, descripción de los métodos analíticos emitidos por el fabricante y reporte de validación de la metodología analítica	Artículo 5.11.e.iii

Antivenenos / Antitoxinas

Anexo 5	Decreto No. 37006-S
5.4 Criterios de reproceso para cada etapa	Artículo 5.11.e.iv
5.5 Especificaciones de calidad que incluyan la caracterización y pureza del producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas para su comprobación	Artículo 5.11.e.v
5.6 Descripción de o los procesos de doble inactivación viral, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso, según aplique	Artículo 5.11.e.vi



Antivenenos / Antitoxinas

Anexo 5	Decreto No. 37006-S
6. Certificados analíticos	
6.1 Principio (s) activos (s)	Artículo 5.11.f
6.2 Sustancia (s) auxiliar (es)	Artículo 5.11.f
6.3 Producto en proceso (producto intermedio)	Artículo 5.11.f
6.4 Producto terminado	Artículo 5.11.f
6.5 Material (es) de referencia	Artículo 5.11.f
7. Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización	Artículo 5.11.g



Vacunas

Anexo 3	Decreto 37006-S
1. Fórmula maestra, incluyendo el tamaño del lote	Artículo 5.7.a ¹
2. Información sobre los materiales de partida:	
2.1 Descripción de los materiales de partida tales como cepas, líneas celulares, microorganismos, células o sustratos celulares, medios de cultivo y otras materias primas utilizadas.	Artículo 5.7.b ²
2.2 Especificaciones de calidad de los materiales de partida.	Artículo 5.7.b ²
2.3 Métodos analíticos para el control de los materiales de partida, incluyendo los métodos para la exclusión de agentes adventicios.	Artículo 5.7.b ^{2,3}
2.4 Reporte de validación de métodos analíticos utilizados para el control de los materiales de partida.	Artículo 5.7.b ²



¹3.2.P.3.2,² 3.2.S.2.3,3.2.S.4 (4.1,4.2,4.3) ³3.2.A.2

Vacunas

Anexo 3	Decreto 37006-S
3. Información sobre los bancos de células (banco de células maestro (BCM) / banco de células de trabajo (BCT)).	Artículos 5.9.b. y 5.10.b.
3.1 Preparación, descripción y controles realizados al banco de células maestro y banco de células de trabajo.	Artículos 5.9.b.i) y 5.10.b.i) ¹
3.2 Descripción de los controles utilizados para verificar la ausencia de agentes adventicios.	Artículos 5.9.b.ii) y 5.10.b.ii) ^{1,2}
3.3 Descripción y caracterización de estabilizadores, adyuvantes y preservantes	Artículos 5.9.b.iii) y 5.10.b.iii) ³
3.4 Secuencia del ácido nucleico de la cepa y su estudio comparado con otras cepas, incluidas las cepas vacunales (no aplica para vacunas combinadas).	Artículos 5.9.b.iv) y 5.10.b.iv) ⁴



¹ 3.2.S.2.3, ²3.2.A.2, ³3.2.P.4,⁴ 3.2.S.1.2, Módulo 2

Vacunas



Anexo 3	Decreto 37006-S
4. Información sobre el proceso de fabricación.	Artículo 5.7.c
4.1 Diagrama del flujo de producción señalando los controles del proceso y cuando participe más de un fabricante, indicar en qué paso interviene cada uno.	Artículo 5.7.c.i) ^{1,3}
4.2 Descripción completa de todo el proceso, métodos de fabricación y sus controles. Información sobre los pasos de fermentación, cosecha y purificación, incluyendo los criterios de aceptación y rechazo.	Artículo 5.7.c.ii) ¹
4.3 Especificaciones de control de proceso y métodos analíticos validados.	Artículo 5.7.c.iii) ¹
4.4 Criterios de reproceso para cada etapa.	Artículo 5.7.c.iv) ¹
4.5 Especificaciones de calidad que incluyan la caracterización y pureza del producto obtenido en cada etapa y las técnicas analíticas utilizadas para su comprobación.	Artículo 5.7.c.v) ²

¹3.2.S.2 (2.1,2.2,2.4,2.5), ²3.2.S.3 (3.1,3.2),3.2.P.5.5,³3.2.P.3 (P.3.1,P.3.3,P.3.4), ⁴3.2.P.3.5

Vacunas



1) Sano Pasteur. Ciclo de desarrollo de una vacuna. Diciembre de 2007.
http://www.sanopasteur.com/fr/Documents/PDF/Pages_de_Livre_de_presentation_de_la_vaccination_et_de_nos_vaccins_Dec_2007.pdf Consultado el 18/04/2014.

Vacunas



Anexo 3	Decreto 37006-S
4.6 Descripción del proceso de inactivación, agente empleado y método para verificar la efectividad del proceso.	Artículo 5.7.c.vi) ¹ (vacunas virales inactivadas)
4.7 Documento en el que el fabricante indique que su proceso de manufactura logra para todos los lotes fabricados, una reducción máxima de la infectividad por priones.	Artículo 5.7.c.vii) ²
5. Certificados analíticos.	Artículo 5.7.d ³
5.1 Principio (s) activos (s)	
5.2 Sustancia (s) auxiliar (es)	
5.3 Producto en proceso (producto intermedio)	
5.4 Producto terminado	
5.5 Sustancia (s) de referencia (s)	
6. Plan de manejo de riesgos y de farmacovigilancia post-comercialización.	Artículo 5.7.e

¹3.2.S.2.5, ²3.2.S.2.3 , 3.2.A.2 , ³3.2.S.4.4,3.2.P.5.4,3.2.P.6

Vacunas



Anexo 3

Decreto 37006-S

7. Información adicional para vacunas combinadas.

7.1 Información sobre la caracterización y controles de cada antígeno individual.

Artículo 5.10.c^{1**}

7.2 Información sobre las pruebas realizadas después de la combinación con vistas a estudiar la posible interacción entre los antígenos.

Artículo 5.10.d^{1**}

7.3 Información acerca de los efectos de los adyuvantes y los agentes conservadores sobre la estabilidad y la actividad del producto terminado.

Artículo 5.10.e^{1**}





Vacunas

Apartado 3

Decreto 37006-S

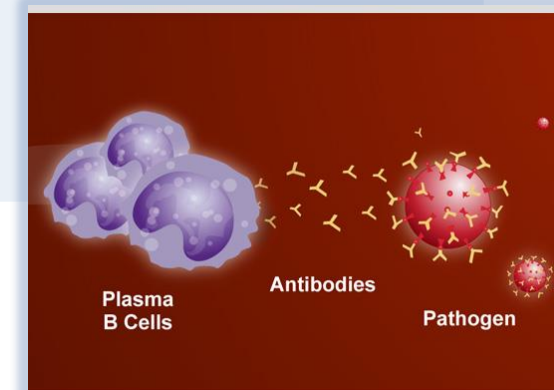
1. Informes concluyentes de los resultados de los estudios preclínicos.
2. Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fase II
3. Informes concluyentes de los resultados de los estudios clínicos fase III
4. Informes concluyentes de los estudios clínicos de inmunogenicidad
5. Informes concluyentes de los estudios clínicos de reactogenicidad
6. Estudios de reactogenicidad e inmunogenicidad (para vacunas combinadas) que demuestren la seguridad en comparación con la de las vacunas por separado, pero administradas simultáneamente.

Artículo 5.9.a

Artículo 5.10.a

Artículo 5.10.a

Artículo 5.10.f





Principales causas de Prevención



dreamstime.com

Formulario de Solicitud de Registro



Versión actualizada 10/2014



1. – MEDICAMENTO BIOLÓGICO A REGISTRAR		
1.1 NOMBRE DEL PRODUCTO		
1.2 FORMA FARMACEUTICA	1.3. VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN	
1.4 NOMBRE DEL(LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)	1.5 CONCENTRACIÓN DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS	
1.6. TIPO DE TRÁMITE A REALIZAR		
<input type="checkbox"/> Registro por primera vez	<input type="checkbox"/> Renovación	
Número de registro sanitario.		
1.7. CLASIFICACIÓN DEL TIPO DE MEDICAMENTO BIOLÓGICO (marcar con equis en la (s) casilla (s) correspondiente (s))		
<input type="checkbox"/> Medicamento ADN recombinante o biotecnológico	<input type="checkbox"/> Innovador.	<input type="checkbox"/> Innovador de origen alterno.
	<input type="checkbox"/> Biosimilar	Nombre del medicamento biológico utilizado como referencia (anotar)
		Nombre y país del laboratorio fabricante del medicamento biológico de referencia (anotar)

Formulario de Solicitud de Registro



Versión actualizada 10/2014

<input type="checkbox"/> Medicamento hemoderivado.				
<input type="checkbox"/> Antivenenos o antitoxinas.				
<input type="checkbox"/> Vacuna.				
<input type="checkbox"/> Otro (diferente de los medicamentos biológicos anteriores).				
1.8. PRESENTACIONES DEL MEDICAMENTO BIOLÓGICO				
EMPAQUE	PRODUCTO		MUESTRA MÉDICA	
	Tipo de empaque	Cantidad/ unidades	Tipo de empaque	Cantidad/ unidades
PRIMARIO				
SECUNDARIO				

Formulario de Solicitud de Registro



Versión actualizada 10/2014

1.9. INSERTO	
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
1.10. DESCRIPCIÓN DEL SISTEMA ENVASE-CIERRE Y DEL TIPO DE MATERIAL DE EMPAQUE PRIMARIO	
1.11. INFORMACIÓN SOBRE EL ESTATUS REGULATORIO DEL PRODUCTO A NIVEL INTERNACIONAL	
Nombre de la(s) Autoridad(es) en la(s) que está registrado el producto y país	
Nombre de la(s) Autoridad(es) que ha(n) realizado inspecciones y país	
1.12. VIDA ÚTIL SOLICITADA	
Periodo de vida útil solicitado	Condiciones de almacenamiento:
<input type="text"/> Meses	

Formulario de Solicitud de Registro



Versión actualizada 10/2014



2. - LABORATORIO(S) FABRICANTE(S)			
A Laboratorio 1			2.1. <input type="checkbox"/> Bajo contrato de fabricación por terceros
2.2 Nombre del laboratorio		2.3 Etapa(s) de fabricación	
2.4 País	Estado o Provincia	Ciudad	Dirección exacta
2.5 Teléfono(s)		2.6 Fax	2.7 Correo electrónico
B Laboratorio 2			2.1. <input type="checkbox"/> Bajo contrato de fabricación por terceros
2.2 Nombre del laboratorio		2.3 Etapa(s) de fabricación	
2.4 País	Estado o Provincia	Ciudad	Dirección exacta
2.5 Teléfono(s)		2.6 Fax	2.7 Correo electrónico





Monografía e Inserto

- Categoría terapéutica según clasificación ATC
- Estructura, nombre químico del principio activo o ficha técnica
- Referencias bibliográficas

Indicaciones:

- Las indicaciones propuestas son muy amplias y no se restringen al alcance del estudio clínico.
- Biosimilares: solicitan indicaciones que no están respaldadas por estudios clínicos comparativos con el medicamento de referencia.



Etiquetado

- Arte del empaque primario del disolvente
- Arte de las toallitas de alcohol
- Leyenda “Agítese antes de usar”
- Productos sin inserto: el arte del empaque secundario debe incluir la información de la forma de preparación, contraindicaciones, precauciones y advertencias
- Tiempo de vida útil después de abierto o preparado
- R: Artes originales de las presentaciones del producto tal y como se está comercializando



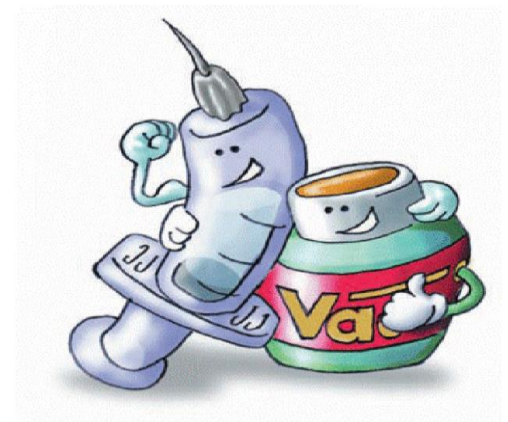
Especificaciones y Métodos Analíticos Validados

- Descripción de todos los métodos analíticos indicados en las especificaciones
- Validación de los métodos analíticos que no son farmacopeicos
- Resumen de los resultados de la Validación y conclusiones en idioma español o debidamente traducidos



Estudios de Estabilidad

- Incluir la fórmula cuali-cuantitativa y las especificaciones.
- Presentar estudios de estabilidad del disolvente, y que las condiciones de almacenamiento coincidan con las propuestas para el producto
- Presentar estabilidad del producto después de su reconstitución



Recomendaciones

- Revisar la Guía de llenado del Formulario de Solicitud de trámite y presentación del expediente
- Si se hace referencia a documentos que se encuentran en otro expediente presentar una copia para completitud
- Lista de verificación de documentos sea útil para la ubicación correcta de los mismos



Recomendaciones

- Pueden presentar la información en CD
- No repetir el mismo documento para diferentes requisitos, hacer referencia



Recomendaciones *Renovaciones*



- No presentar información que ya se encuentra en el expediente
- En caso de que el medicamento presente modificaciones que no han sido informadas, puede someter el cambio post-registro previo a la Renovación o de forma simultánea



Recomendaciones

Cambios post-registro



- Recordar presentar el Formulario de Solicitud de Cambios Postregistro debidamente firmado por el profesional responsable y autenticado por un notario
- Si se requiere realizar varios cambios post-registro solicitarlos en un mismo formulario



Recomendaciones

Cambios post-registro



- Actualizaciones de Monografía e Inserto presentar:
 - 1 Monografía y 1 Inserto con cambios marcados
 - 1 Monografía y 1 Inserto versión final – Opcional
 - 1 Inserto para regresar sellado y firmado
- Actualizaciones de etiquetado
 - Dos copias: Una copia del arte de empaque primario y/o secundario para archivar y otra copia para regresar sellado y firmado
- Actualización de Seguridad: IPS (PSUR)
 - Una copia para cada expediente



Contacto

- Consultas:

- registrosbiologicos@gmail.com
- Dra. Sandra Martínez U.
smartinez@ministeriodesalud.go.cr

- Citas:

- registrosbiologicos@gmail.com



Preguntas...



REGISTRO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Normativa y principales causas de prevención

Unidad de Registros
Ministerio de Salud

