

Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria



INSTRUCTIVO EXTERNO

REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL

Versión [1.0]

**Coordinación General Técnica de Certificaciones
Dirección Técnica de Registro Sanitario, Notificación Sanitaria
Obligatoria y Autorizaciones**

Octubre, 2021

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.



**Juntos
lo logramos**

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 3 de 32	

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Descripción	Fecha de Actualización
1.0	Sustitución del Instructivo externo: Requisitos para la Inscripción, Reinscripción y Modificación del Registro Sanitario de Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal, código IE-D.1.1.PN-01	OCTUBRE/2021

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 4 de 32	

CONTENIDO

1. OBJETIVO DEL INSTRUCTIVO.....	5
2. BASE LEGAL	5
3. CONSIDERACIONES GENERALES	5
4. INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO.....	8
5. REINSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO	21
6. MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO.....	22

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 5 de 32	

1. OBJETIVO DEL INSTRUCTIVO

Dar a conocer al Usuario externo de forma detallada, clara y precisa de los requisitos que se deben adjuntar a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana – VUE para la Inscripción, Reinscripción y Modificación del Registro Sanitario de Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal.

2. BASE LEGAL

- Este instructivo está en concordancia con la Normativa técnica sanitaria sustitutiva de Registro Sanitario de Productos Naturales procesados de uso medicinal, y de Buenas Prácticas de Manufactura para Laboratorios Farmacéuticos de productos naturales procesados de uso medicinal. Resolución ARCSA-DE-036-2020-MAFG, publicada en el Registro Oficial 362 de 04 de enero de 2021;
- La Clasificación de los productos naturales procesados de uso medicinal de venta libre, se encuentra conforme al Acuerdo Ministerial 4917 *Reglamento para clasificar los medicamentos en general, productos naturales procesados de uso medicinal y medicamentos homeopáticos como de venta libre*, publicado en Registro Oficial 303 de 04 de agosto de 2014 (última modificación: 04 de enero de 2021, estado reformado).

3. CONSIDERACIONES GENERALES

- La inscripción y modificación del Registro Sanitario están sujetas al pago del importe establecido en la Ley Orgánica de Salud y normativa correspondiente.
- El importe por la emisión de la reinscripción está sujeta al pago del 20% del importe fijado de registro sanitario, establecido en la Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO *Reglamento para el cobro de importes por los servicios brindados por la ARCSA a nivel nacional*.
- La Solicitud de Inscripción, reinscripción y modificación del Registro Sanitario se realizará vía electrónica a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE) del Portal Web ECUAPASS, para lo cual el solicitante deberá llenar un formulario de solicitud individual por cada forma farmacéutica y concentración del/los principio/s activo/s.
- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, será responsable de receptar y verificar que la información presentada en la solicitud cumpla con el reglamento de Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal vigente, con el fin de otorgar o negar el Registro Sanitario.
- Para la obtención del registro sanitario, los documentos que se adjunten a cada solicitud se presentarán en idioma castellano o en inglés con su traducción oficial al castellano cuando

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 6 de 32	

el idioma de origen sea diferente a los mencionados; debiendo estar identificados y firmados de forma electrónica por su responsable técnico y representante legal en el Ecuador.

- Para la obtención del registro sanitario, el usuario ingresará en el sistema informático, todos los documentos, requisitos que constan en el Art. 11 y adicionalmente los que constan en los Art. 12 para productos importados establecidos de la Resolución ARCSA-DE-036-2020-MAFG, en caso que en el sistema informático no permita adjuntar algún documento adicional por la capacidad del mismo, deberá ser entregada mediante oficio y en medio magnético (CD) en las Coordinaciones Zonales o Planta Central de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA.
- Una vez que el Usuario ingrese el formulario de solicitud y los documentos adjuntos establecidos, la ARCSA, realizará la revisión documental, mediante un listado de verificación (ésta revisión de formulario no corresponde al análisis de la documentación técnico legal ingresada por el usuario).
- En caso de que la revisión no sea favorable se devolverá el trámite al usuario por única vez para que subsane la observación en el término de cinco (5) días, en caso de no realizarlo en el tiempo establecido o no subsane la observación, la solicitud reflejará el estado de “solicitud no aprobada” y se cancelará de forma definitiva el proceso.
- En caso de que la revisión de la solicitud sea favorable el sistema le notificará el monto a pagar, luego de lo cual dispondrá de diez (10) días término para realizar la cancelación del importe (tasa) correspondiente, caso contrario su solicitud reflejará el estado de “solicitud no aprobada” y se cancelará de forma definitiva.
- La ARCSA generará la factura a nombre de los datos establecidos por parte del solicitante para la factura; posterior categorizará el nivel de riesgo sanitario del producto natural procesado de uso medicinal; y la complejidad del trámite como alta, media o baja.
- La ARCSA, realizará el análisis técnico - químico y de seguridad - eficacia. El tiempo del análisis del proceso por parte de la ARCSA dependerá del nivel de riesgo sanitario del producto y la complejidad del trámite (inscripción, reinscripción o modificación).
- En el caso en que el informe de análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia, no haya contenido objeciones, se emitirá el respectivo certificado de registro sanitario.
- En el caso en que el análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia contenga observaciones, se generará a través del sistema un único informe de objeciones que le autorizará al usuario a salvar las mismas por primera vez, en un término máximo de 30 días

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 7 de 32	

para productos de fabricación nacional y un término máximo de 60 días para productos de fabricación extranjera.

- En el caso en que las objeciones no hayan sido salvadas adecuadamente, la ARCSA autorizará por segunda y última vez al usuario para salvar las observaciones del informe inicial de objeciones, en un término máximo de 30 días para productos de fabricación nacional y un término máximo de 60 días para productos de fabricación extranjera.
- Una vez recibidas las objeciones corregidas, si estas son favorables, se emitirá el respectivo Certificado de registro sanitario.
- En el caso en que las objeciones no hayan sido corregidas o no se hayan entregado en el tiempo establecido, el proceso se cancelará definitivamente.
- En el caso de declararse cancelado el proceso por no haberse presentado las objeciones corregidas o dentro del tiempo establecido luego de realizarse el análisis técnico - químico o de seguridad - eficacia, el importe pagado por concepto de inscripción o modificación del registro sanitario, no será devuelto.
- Durante el proceso de otorgamiento de registro sanitario se determinará la modalidad de venta del producto natural procesado de uso medicinal, es decir si es de venta libre o bajo prescripción médica.
- Para efectos de este instructivo se consideran como códigos normativos el conjunto de normas y regulaciones que tiene que ver con productos naturales procesados de uso medicinal y que están contenidas en:
 - Regulaciones: Código General de Regulaciones de la Administración de Drogas y Alimentos de los E.U.A. (F.D.A.), informes técnicos de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.), guías del Comité Internacional de Armonización (ICH);
 - Monografías Oficiales publicadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) o por la ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytherapy), European Medicines Agency (EMA), Health Canada, American Herbal Pharmacopeia; se reconocerá la información publicada en artículos científicos publicados en revistas indexadas de alto impacto;
 - Farmacopeas internacionales relacionadas con productos naturales procesados de uso medicinal;
 - Normas Farmacológicas nacionales vigentes;
 - Normas de control de calidad de plantas medicinales de la OMS.
 - Y otras normas y regulaciones que la Autoridad Sanitaria Nacional considere necesarios, como de Agencias de Regulación sanitaria de alta vigilancia.

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 8 de 32	

4. INSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

4.1. REQUISITOS GENERALES QUE SE DEBEN ADJUNTAR AL FORMULARIO DE SOLICITUD

Los productos naturales procesados de uso medicinal para efectos del Registro Sanitario se clasificarán de acuerdo a las siguientes categorías:

- **Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal Demostrado Clínicamente.-** Son aquellos productos que han demostrado su seguridad y eficacia en seres humanos mediante estudios preclínicos y ensayos clínicos.
- **Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal Demostrado pre-Clínicamente.-** Son los productos de los cuales no se han realizado ensayos clínicos, y que para demostrar su seguridad y eficacia se han presentado estudios preclínicos o etnofarmacológicos - etnobotánicos.

Los productos de uso tradicional se categorizarán, en una de estas dos categorías, dependiendo del tipo de estudios que el usuario presente.

a) Descripción de o los recursos naturales

La información como mínimo deberá contener:

1. Nombre común o vulgar;
2. Género y especie; anexando el número de herbario o certificado del herbario donde fue identificada la especie vegetal; se aceptará la comprobación taxonómica del recurso natural identificada por el departamento técnico de control de calidad del laboratorio fabricante, con la firma del responsable técnico;
3. Parte utilizada de la planta, cuando corresponda;
4. Método de extracción de la materia prima, según corresponda.

b) Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura-BPM

Los Laboratorios Farmacéuticos de productos naturales procesados de uso medicinal, que cuenten con permiso de funcionamiento vigente, tienen un plazo máximo de 5 años, contados a partir de la publicación de la Resolución ARCSA-DE-036-2020-MAFG en el Registro Oficial 362 del 4 de enero de 2021, para la implementación y ejecución de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura.

Los laboratorios farmacéuticos de productos naturales procesados de uso medicinal nuevos, previo a la obtención del Permiso de Funcionamiento, deben obtener la certificación de BPM. (Ver. Instructivo: Requisitos y Procedimientos para la Obtención, Renovación, Ampliación,

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 9 de 32	

Inclusión de formas farmacéuticas y Modificación del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) para Laboratorios Farmacéuticos de Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal)

c) Obtención del registro sanitario de productos naturales procesados de uso medicinal

Para la obtención del registro sanitario de productos naturales procesados de uso medicinal de fabricación nacional, en sustitución del Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura se admitirá el informe favorable de inspección al establecimiento (permiso de funcionamiento vigente previo a la emisión de la Resolución ARCSA-DE-036-2020-MAFG) efectuada por parte de la ARCSA. (Ver. Instructivo: *Inspección a laboratorios farmacéuticos de productos naturales procesados de uso medicinal sujetos a obtención del informe favorable*). Hasta que finalice el plazo de 5 años, una vez concluido se deberá presentar el Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura otorgado por la ARCSA.

d) Autorización del titular del producto para solicitar registro sanitario

Documento que detalla la autorización del titular producto al solicitante (titular del registro sanitario), las facultades de distribuir, comercializar y registrar el producto terminado.

e) Autorización, poder o contrato celebrado entre el titular de producto y el fabricante debidamente legalizado para la elaboración del producto.

Aplica cuando el titular del producto es diferente al fabricante, ya sea nacional o extranjero.

f) Interpretación del código de lote y/o serialización que permita la trazabilidad del producto en toda la cadena de distribución

Se refiere a la descripción del significado de cada uno de los números, letras o signos que el fabricante esté utilizando para identificar su producción, dicho código permite establecer trazabilidad en el producto. El documento debe estar suscrito con nombre y firma del responsable técnico de su elaboración.

g) Especificaciones y límites de contenido en el recurso natural

En el documento debe constar los límites de tolerancia para cada uno de los ensayos realizados (organolépticos, análisis físico-químico, químico y microbiológicos); el método debe contar con referencia bibliográfica y con la firma de un técnico responsable del laboratorio fabricante y representante legal. Entre los ensayos tenemos:

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 10 de 32	

- I. De los componentes activos o marcador.- para lo cual se debe tomar en consideración la siguiente clasificación al momento de realizar la cuantificación del recurso natural y sus preparaciones (incluyendo extractos):
- Los componentes activos están identificados, y pueden ser cuantificados como tales;
 - El grupo principal de los componentes que contribuyen a la actividad terapéutica, se conoce y se puede cuantificar como total (por ejemplo, aceites esenciales, alcaloides totales, flavonoides totales, etc.) o se calcula utilizando una sustancia representativa que pertenece al grupo (por ejemplo, flavonoides expresados como quercetina, alcaloides expresados como cafeína);
 - Para los componentes activos que no se identifican y/o no son cuantificables, hay sustancias marcadoras, en base a las cuales se cuantifica y se da seguimiento a la calidad;
 - Otros, donde la cuantificación no es aplicable o factible. Lo cual debe quedar debidamente justificado y en ese caso se debe dar seguimiento a la calidad con un perfil cromatográfico al menos por cromatografía en capa fina.

NOTA 1: La clasificación antes mencionada, para el componente activo o marcador en el producto terminado se lo puede considerar.

- II. Sustancias extrañas o impurezas (cuando aplique);
- III. Cenizas totales, solubles e insolubles en ácido; (cuando aplique)
- IV. Análisis microbiológico.
- V. Análisis de metales pesados: Arsénico, Cadmio, Cromo (como cromo hexavalente), Plomo y Mercurio

h) Fichas de estabilidad del producto

El estudio de estabilidad se presentará con nombre, firma y cargo del técnico responsable del laboratorio que realizó el estudio. Puede ser realizada por el fabricante siempre que la empresa cuente con la capacidad para realizar dicho estudio, en caso de que no tenga laboratorio de control de calidad puede tercerizar el estudio de estabilidad a un laboratorio que tenga la capacidad técnica y legal para que pueda realizar estos estudios.

El estudio de estabilidad deberá contener como mínimo la siguiente información:

1. Prueba de estabilidad realizada, si es natural o acelerada;
2. Laboratorio fabricante, ciudad y país de origen;
3. Nombre del producto y la cantidad del activo/marcador que contiene el producto;
4. Forma farmacéutica y su descripción;
5. Número de lote y tamaño del lote;

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 11 de 32	

6. Fecha de iniciación y finalización del estudio;
7. Temperatura en grados centígrados (°C) y porcentaje de humedad relativa (% H.R.) a la que se realizó el estudio;
8. Naturaleza y tipo de envase completo: vidrio o plástico en que se realizó el estudio;
9. Parámetros físicos - químicos y microbiológicos de acuerdo a la forma farmacéutica y del principio activo;
10. Especificaciones y resultados obtenidos en intervalos de tiempo adecuado;
11. Conclusiones proponiendo el fabricante el periodo de vida útil en el cual garantiza la calidad del producto; deberá llevar la firma original, nombre y cargo del técnico responsable del estudio y las condiciones de almacenamiento de las muestras precisando temperatura de almacenamiento;

Se debe tomar en consideración la siguiente clasificación al momento de realizar la cuantificación del recurso natural y sus preparaciones (incluyendo extractos):

1. Los componentes activos están identificados, y pueden ser cuantificados como tales;
2. El grupo principal de los componentes que contribuyen a la actividad terapéutica, se conoce y se puede cuantificar como total (por ejemplo, aceites esenciales, alcaloides totales, flavonoides totales, etc.) o se calcula utilizando una sustancia representativa que pertenece al grupo (por ejemplo, flavonoides expresados como quercetina, alcaloides expresados como cafeína);
3. Para los componentes activos que no se identifican y/o no son cuantificables, hay sustancias marcadoras, en base a las cuales se cuantifica y se da seguimiento a la calidad;
4. Otros, donde la cuantificación no es aplicable o factible. Lo cual debe quedar debidamente justificado y en ese caso se debe dar seguimiento a la calidad con un perfil cromatográfico al menos por cromatografía en capa fina. En este grupo no se puede realizar estabilidad acelerada.

Se aceptan estudios de estabilidad por envejecimiento natural o acelerado correspondiente a Zona IV según lo especifica la Guía ICH (Guía ICH Q1F. Stability testing of active pharmaceutical ingredients Zone III & IV. WHO Technical Report Series, No. 953, 2009) y se requiere cómo mínimo tres lotes diferentes para el estudio.

Estabilidad natural: El tiempo de duración del estudio debe corresponder al período útil propuesto y ha de incluir los resultados a intervalos de tiempo adecuados (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 meses); quedan excluidos los productos naturales que se conservan en refrigeración, en cuya ficha de estabilidad se debe declarar la temperatura en grados centígrados (°C) y % de H. R a la que se efectuó el estudio.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 12 de 32	

Si se trata de polvo para reconstituir una suspensión o reconstituir una solución oral e inyectables de uso no inmediato, se debe adjuntar en la solicitud la ficha de estabilidad para polvo y para la forma farmacéutica reconstituida a temperatura ambiente, zona climática IV y/o refrigeración según sea el caso.

En caso de soluciones o jarabes, una vez abierto el envase declarar el tiempo y condiciones de mantenimiento del mismo; adjuntando ficha de estabilidad que responde al período de validez asignado por el fabricante.

Estabilidad acelerada: Se realizarán de conformidad con la metodología internacional reconocida en los códigos normativos (Guía ICH Q1F. Stability testing of active pharmaceutical ingredients Zone III & IV. WHO Technical Report Series, No. 953, 2009). A los productos que no tienen métodos de cuantificación establecida no se les podrán aplicar métodos de estabilidad acelerada.

Cuando se presenta el estudio de estabilidad acelerado no excluye el desarrollo por parte del fabricante del correspondiente estudio de estabilidad natural que incluirá el respectivo estudio de estabilidad microbiológica.

Como alcance se aceptan estudios acelerados, de mínimo tres lotes diferentes, realizados a 40 grados Centígrados \pm 2 grados Centígrados y 75% \pm 5% de humedad relativa, con una duración de seis meses acompañado de un estudio de estabilidad natural, de mínimo tres lotes diferentes, en las condiciones de humedad y temperatura correspondiente a la zona climática IV, con duración de 12 meses o mínimo 6 meses (siempre y cuando se reconozca que el principio activo es estable y no se observa un cambio significativo durante los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas) al momento del ingreso del producto al trámite de registro. El solicitante del registro sanitario deberá presentar una carta de compromiso en la cual se indique que presentará los estudios de estabilidad completos una vez culminado su periodo de vida útil propuesto.

i) Especificaciones del producto terminado

Este documento consiste en una declaración del solicitante en la cual debe constar los límites de tolerancia para cada uno de los ensayos realizados (organolépticos, análisis físico- químico, químico y microbiológicos); para lo cual, deberá satisfacer los requisitos generales para la forma farmacéutica correspondiente; método con referencia bibliográfica y con la firma de un técnico responsable del laboratorio fabricante y del representante legal.

Los aspectos mínimos que deberá contener el ensayo será:

1. Nombre del Producto;
2. Forma Farmacéutica;

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 13 de 32	

3. Presentación Farmacéutica;
4. Características Organolépticas, Físico-Químicas, químicas y microbiológicas.

j) Descripción de la naturaleza del envase primario y secundario y especificaciones técnicas de los mismos

Especificaciones físico-químicas con la descripción de la naturaleza del envase primario y/o secundario, emitida por el fabricante de los mismos. Justificar que el material es apto para el uso en medicamentos o productos medicinales de consumo humano; con firma, nombre y cargo del técnico responsable.

k) Procedimientos de análisis físicos, físico-químicos, químicos, microbiológicos y biológicos del producto terminado

Se refiere a la descripción del procedimiento de análisis realizada para la identificación, cuantificación y evaluación de las características físicas, químicas, microbiológicas y biológicas y/o farmacológicas y datos de otros ensayos según lo requiera la forma farmacéutica, con nombre, firma y cargo del técnico responsable.

No será necesario adjuntar el método de control de calidad cuando el mismo se encuentre incluido en los códigos normativos reconocidos en el país, debiendo en este caso hacerse referencia a ellos, cuando no son métodos oficiales deben ser métodos validados y presentar los resultados de dicha validación (Protocolo de validación del método).

Si no es posible cuantificar el principio activo o marcador, deberá identificar la sustancia o mezcla de sustancias características presentes en el producto terminado.

l) Formato y Proyecto de etiquetas internas y externa, debe contener la siguiente información:

El proyecto de etiqueta deberá detallar las dimensiones en las que se va a comercializar el producto natural procesado de uso medicinal y los demás requisitos:

- 1) Nombre del producto;
- 2) Marca comercial;
- 3) Nombre científico (género y especie) del/los recursos/s natural/es;
- 4) Cantidad contenida en el envase;
- 5) Composición cuantitativa en peso de recurso natural;
- 6) Forma farmacéutica;
- 7) Vía de administración;
- 8) Posología y tiempo máximo de uso, cuando corresponda;
- 9) Advertencias y Contraindicaciones;

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 14 de 32	

- 10) Modo de empleo según corresponda;
- 11) Condiciones de almacenamiento;
- 12) Modalidad de venta;
- 13) Indicaciones terapéuticas, de acuerdo al nivel de indicación descrito en el artículo 16 de la normativa vigente tabla 2. "Pautas Generales para las metodologías de investigación y evaluación de la medicina tradicional" OMS-2002; excepto para productos bajo receta médica;
- 14) Fechas de elaboración y vencimiento;
- 15) Número de lote;
- 16) Nombre del laboratorio fabricante, ciudad y país;
- 17) Número de registro sanitario;
- 18) Precio de venta al público;
- 19) Leyendas:
 - Generales obligatorias:
 - "Producto medicinal, manténgase fuera del alcance de los niños";
 - "En el caso de presentar efectos adversos, comunicarse inmediatamente con la ARCSA y con el Titular del Registro Sanitario"
 - Específicas:
 - "Si usted está tomando algún medicamento, consulte con su médico antes de ingerir este producto", para productos de venta libre;
 - "Si los síntomas persisten, consulte a su médico", para productos de venta libre;
 - "Muestra Médica, prohibida su venta", para las muestras médicas, tanto en etiquetas internas como externas;
 - "Este producto está dirigido a tratar el efecto sintomático, no es curativo", para el caso de los Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal Demostrado pre-Clínicamente;
 - "Este producto no debe ser administrado en niños, se recomienda visitar un médico"; únicamente para productos que no han demostrado su empleo seguro en todos los grupos etarios de la población.

El Proyecto de etiquetas con las especificaciones y dimensiones, arte, gráficos y textos con las que se comercializará en el Ecuador deberán estar en idioma castellano, en caracteres claramente legibles e indelebles.

Toda información de publicidad deberá estar acorde a lo que establece la normativa para Publicidad y Promoción de Medicamentos en General, Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal, Medicamentos Homeopáticos y Dispositivos Médicos.

No se aceptará en el nombre comercial del producto, ninguna de sus propiedades farmacológicas o indicaciones terapéuticas de uso medicinal, ni dibujos alusivos a dichas propiedades.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 15 de 32	

Para los productos naturales procesados de uso medicinal de VENTA LIBRE (Cuando se declare esta condición), se declarará además de los requisitos descritos, lo siguiente:

1. Indicaciones terapéuticas y modo de empleo;
2. Posología;
3. Precauciones de uso;
4. Contraindicaciones, de acuerdo a los estudios de seguridad y eficacia y a las normas farmacológicas vigentes;
5. Si los síntomas persisten, consulte a su médico.

Si el envase primario por su tamaño no permitiera incluir en la etiqueta todos los datos exigidos, en la etiqueta se deberá consignar por lo menos:

1. Nombre comercial del producto;
2. Marca comercial;
3. Nombre científico (género y especie) del recurso natural;
4. Cantidad contenida en el envase;
5. Nombre del laboratorio fabricante;
6. Composición cuantitativa en peso de recurso natural utilizado;
7. Vía de administración (no parenterales ni estériles);
8. Fecha de vencimiento;
9. Número de lote;
10. Número de registro sanitario;
11. Precio de venta al público;

m) Prospecto

La información puede constar en el prospecto que se adjunta al producto, o en la etiqueta del envase primario, y secundario (cuando lo tenga):

1. Nombre comercial del producto o marca comercial;
2. Composición cuantitativa en peso de recurso natural utilizado y cualitativa en excipientes;
3. Nombre y dirección del titular del registro sanitario y del titular el producto;
4. Información del producto:
 - a) Nombre científico (género y especie) del/los recurso/s natural/es;
 - b) Forma farmacéutica;
 - c) Indicaciones terapéuticas aprobadas.
5. Información antes de usar el producto
 - a) Contraindicaciones;
 - b) Precauciones de uso Advertencias: Uso en mujeres embarazadas o cuando se sospeche de su existencia; y en período de lactancia, niños, ancianos, personas

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 16 de 32	

con ciertas patologías específicas, efectos que puede producir sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria, información sobre excipientes y sus advertencias;

- c) Interacciones.
- 6. Información de uso
 - a) Modo de empleo para un uso adecuado del producto;
 - b) Vía de administración;
 - c) Posología y duración del tratamiento;
 - d) Síntomas en caso de sobredosis y acciones a seguir.
- 7. Información de reacciones adversas
 - a) Descripción de los efectos adversos o reacciones adversas;
 - b) En el caso que no se tuviera reportes de reacciones adversas, se indicará lo siguiente: "No se conocen, no existen estudios de este producto sobre reacciones adversas, por lo que, si usted presenta algún tipo de reacción adversa durante o después de consumir este producto, informar inmediatamente a la ARCSA y al titular del registro sanitario".
- 8. Información de conservación del producto
 - a) Condiciones de almacenamiento;
 - b) Advertencias sobre ciertos signos visibles de deterioro del envase.
- 9. Leyendas
 - a) "Lea todo el prospecto antes de empezar a usar este producto";
 - b) "Este producto puede obtenerse sin prescripción médica, para el tratamiento de afecciones menores sin la intervención de un médico. No obstante, debe utilizar con cuidado este producto para obtener los mejores resultados.", únicamente para los productos naturales procesados de uso medicinal de venta libre;
 - c) "Si necesita información adicional, consulte a su médico o farmacéutico;
 - d) "Este producto no debe ser administrado en niños, se recomienda visitar un médico"; únicamente para productos que no han demostrado su empleo seguro en todos los grupos etarios de la población.

En caso de Productos Naturales Procesados de uso medicinal que dispongan solo de envase primario y requieran incluir el prospecto, este deberá adjuntarse de tal manera que no sea fácilmente desprendible.

n) Justificación Técnica de la fórmula de composición

Debe declarar la fórmula de composición con los principios activos y excipientes y la función de los mismos en la formulación. Con firma, nombre y cargo del Responsable Técnico.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 17 de 32	

o) Descripción del proceso de elaboración del producto

El procedimiento deberá ser descrito por el fabricante, en el que se detalle cada una de las operaciones que permiten la elaboración del producto hasta su acondicionamiento, y especificar en qué etapas del proceso se realizan los controles de calidad. Se deben detallar los equipos utilizados en la elaboración del producto, con la firma del técnico responsable del laboratorio fabricante. Se sugiere un diagrama de flujo que acompañe a la descripción del proceso y sus respectivos puntos críticos de control en el proceso.

p) Documentación farmacológica y toxicológica

Las indicaciones aprobadas por la ARCSA serán las únicas que se podrán promocionar en las etiquetas y en la publicidad del producto en cualquier medio. La ARCSA aprobará las indicaciones de los Productos Naturales Procesados de uso medicinal en base al análisis de la documentación de sustento presentada durante el proceso obtención del Registro Sanitario:

I. Descripción de actividad terapéutica

Se especificarán o describirán los efectos farmacológicos del o los recursos naturales y, si se conocen, los de sus constituyentes con actividad terapéutica.

Pruebas exigidas para respaldar las indicaciones.- Uno o más de los siguientes, dependiendo de las indicaciones o nivel de prescripción a demostrar:

- Para Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal Demostrados pre-Clínicamente, se debe adjuntar alguno de los siguientes documentos:
 1. Estudios pre-clínicos de efecto farmacológico o actividad terapéutica del producto terminado in vivo; o, in vitro, siempre y cuando se justifique técnicamente el uso del modelo experimental in vitro de acuerdo a la indicación a demostrar;
 2. Estudios etnobotánicos o etnofarmacológicos. Únicamente para productos de uso tradicional. Estos estarán amparados en artículos científicos de alto impacto publicados en revistas indexadas o en artículos publicados por Universidades y Escuelas Politécnicas del país con calificación A o B, asignada por la Autoridad Competente;
 3. Monografías Oficiales que hagan referencia a estudios preclínicos in vivo o in vitro, según corresponda, del recurso natural; en el caso de tener combinaciones, monografías oficiales de la combinación de los recursos naturales del producto objeto de registro.
- Para Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal Demostrado Clínicamente, se debe adjuntar alguno de los siguientes documentos:

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 18 de 32	

1. Ensayos clínicos del producto terminado, trazables a organismos y agencias de referencia;
2. Monografías Oficiales: Siempre y cuando la monografía presente información de ensayos clínicos del recurso natural; en el caso de tener combinaciones, monografías oficiales de la combinación de los recursos naturales del producto objeto de registro.

La Documentación Farmacológica hace referencia a los estudios de la actividad farmacológica del o los extractos utilizados en la formulación del producto, esta documentación como mínimo debe contener:

1. Tema del estudio, con el nombre del producto y el titular del producto o la Industria a la que pertenece;
2. Justificación del estudio; farmacocinética y farmacodinámico (estudios para ensayos clínicos);
3. Datos del producto: Nombre, Forma Farmacéutica, Concentración, Lote, Fecha de Fabricación, Fecha de Vencimiento;
4. Diseño experimental o Protocolo de estudio:
 - Tamaño y descripción de la muestra;
 - Dosis utilizadas y Vías de administración;
 - Procedimiento;
5. Resultados;
6. Conclusiones;
7. Bibliografía.

II. Actividad Toxicológica

Los estudios preclínicos de toxicidad deben ser del producto terminado; cuando exista información de estos estudios en monografías oficiales, revistas científicas, se aceptará esta información siempre y cuando sea del recurso natural; en el caso de tener combinaciones, se aceptará monografías de la combinación de los recursos naturales del producto objeto de registro.

Los productos deberán demostrar en todos los casos sus características de seguridad en relación al tiempo de uso del producto.

Se deberán hacer adicionalmente estudios teratogénicos, en el caso que el producto vaya a ser administrado en mujeres en estado de embarazo y periodo de lactancia. De acuerdo a la forma farmacéutica y vía de administración.

Aquellos productos de uso tradicional, que poseen uno o más recursos naturales, que se han sometido únicamente a procesos físicos durante su elaboración, presentarán únicamente

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 19 de 32	

monografías oficiales, revistas científicas indexadas de alto impacto científico del o los recursos naturales, o en artículos publicados por Universidades y Escuelas Politécnicas del país con calificación A o B, asignada por la Autoridad Competente.

La Documentación Toxicológica hace referencia a los estudios de toxicidad del o los extractos utilizados en la formulación del producto, esta documentación como mínimo debe contener:

1. Tema del estudio, con el nombre del producto y el titular del producto la Industria a la que pertenece;
2. Justificación del estudio;
3. Ensayo de Toxicidad: agudo, subcrónico y crónico;
4. Datos del producto: Nombre, Forma Farmacéutica, Concentración, Lote, Fecha de Fabricación, Fecha de Vencimiento;
5. Diseño experimental:
 - Modelo animal: Justificación, Especie, Cepa, Sexo, Peso;
 - Dosis utilizadas y Vías de administración;
 - Procedimiento;
 - Parámetros analizados;
 - Resultados;
6. Conclusión;
7. Bibliografía.

q) Documento con datos para la factura

Es el documento que contiene la información necesaria a nombre de quien se requiere se emita la factura (Nombre o razón social, RUC, dirección y teléfono).

r) Adjuntos con argumentos adicionales

Se podrá adjuntar información adicional, que permita al analista técnico disponer de más sustentos o evidencias para el análisis en caso de particularidades del producto que se registre.

4.2. REQUISITOS ADICIONALES QUE SE DEBEN ADJUNTAR A LA SOLICITUD

Además de los requisitos generales indicados anteriormente según corresponda, los Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal importados deberán adjuntar los siguientes requisitos, debidamente apostillados o consularizados.

- a) El Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura vigente, otorgado por la autoridad competente del país de origen del fabricante, apostillado o consularizado según corresponda.
- b) Certificado de Libre Venta (CLV) o documento equivalente emitido por la Autoridad sanitaria competente del país fabricante del producto extranjero, debidamente

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 20 de 32	

apostillado o consularizado según corresponda; en el cual se declare la siguiente información:

- Nombre del producto
- Marca comercial
- Fórmula de composición cuali-cuantitativa completa. Cuando la misma no se declare en el CLV, esta información se deberá adjuntar en una Hoja con sello y firma del técnico responsable del laboratorio fabricante;
- Forma farmacéutica;
- Descripción de la forma farmacéutica;
- Presentación comercial.

El CLV o su equivalente deberán garantizar:

- 1) Que el laboratorio fabricante está legalmente establecido en el país de origen del producto;
 - 2) Que el laboratorio fabricante funciona de conformidad con las Normas de Buenas Prácticas de Manufactura del país de origen;
 - 3) Que el laboratorio fabricante está sujeto a supervisiones periódicas por parte de la autoridad sanitaria competente del país de origen del producto;
 - 4) Que el producto cumple con los requisitos técnicos y legales, exigidos para el Registro Sanitario o Certificado de Libre Venta, en su país de origen;
 - 5) Que se vende libremente en el país de origen y que no se trata de un producto fabricado exclusivamente para exportación, a excepción de los siguientes casos:
 - El producto se ha desarrollado exclusivamente para el tratamiento de enfermedades no endémicas en el país exportador;
 - El producto se ha vuelto a formular con miras a mejorar su estabilidad en las condiciones climáticas que corresponden a Ecuador;
 - El producto se ha vuelto a formular para excluir excipientes no aprobados para su uso en productos farmacéuticos en el Ecuador;
 - El producto se ha vuelto a formular para encontrar un límite máximo de dosificación diferente de un ingrediente activo;
 - El producto por razones comerciales no se vende en el país de origen, pero no tiene ninguna objeción sanitaria según declaratoria de la autoridad sanitaria correspondiente en el país de origen y al que se exporta; y,
 - Cuando el producto mediante contrato se fabrica para un laboratorio farmacéutico de productos naturales procesados de uso medicinal establecido legalmente en el Ecuador. En este caso el Certificado de Libre Venta o su equivalente, debe garantizar que el mismo no tiene ninguna objeción sanitaria para su comercialización en el país de origen.
- c) Autorización debidamente legalizada del titular del producto**, en la cual se autorice al solicitante a obtener el Registro Sanitario en el Ecuador.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 21 de 32	

5. REINSCRIPCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

El titular del Registro Sanitario deberá presentar dentro de los noventa (90) días previos a la fecha de vencimiento del Registro Sanitario, la solicitud de Reinscripción a través de la VUE y el pago del importe correspondiente.

5.1. REINSCRIPCIÓN AUTOMÁTICA

Se aplicará para el caso de productos que durante su período de vigencia:

- No hubieren sufrido cambios o modificaciones en su inocuidad o uso previsto;
- No hubieren sido objeto de suspensión o alerta por parte de la Autoridad Sanitaria; expresando en la solicitud constancia de que el producto no se encuentra incurso en ninguna de las dos situaciones.

5.2. REINSCRIPCIÓN CON REVISIÓN TÉCNICA DOCUMENTAL

La reinscripción con revisión técnica documental se aplicará para aquellos productos que durante su período de vigencia:

- Hubieren sufrido cambios o modificaciones en su inocuidad o uso previsto;
- Hubieren sido objeto de suspensión por parte de la autoridad sanitaria

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, podrá:

- Analizar el Expediente del producto objeto de reinscripción.
- Solicitar cualquier otra documentación que la ARCSA considere pertinente, debido a que la ARCSA, podrá solicitar en el proceso de Reinscripción la actualización de datos y requisitos tanto del producto, como del establecimiento, conforme a la normativa vigente.

NOTA 2: En el caso que no haya solicitado la reinscripción del Registro Sanitario y por efecto vencido la fecha de vigencia, deberá iniciar un nuevo proceso de inscripción.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 22 de 32	

6. MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO

6.1. CASOS QUE REQUIEREN UN NUEVO REGISTRO SANITARIO

Se requerirá de un nuevo Registro Sanitario para Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal, cuando se presenten los siguientes cambios respecto al producto natural procesado de uso medicinal y posterior al pago del importe correspondiente:

- Cambio de concentración o contenido del o los principios activos;
- Cambio de la forma farmacéutica;
- Cambio de indicaciones terapéuticas;
- Nuevas asociaciones de recursos naturales o sus extractos.

Para la modificación solicitada los usuarios deben presentar toda la documentación para un nuevo Registro Sanitario por inscripción nacional o extranjera respectivamente.

NOTA 3: Cuando se conceda un nuevo registro sanitario a un producto, por alguno de los cambios anteriores, se anulará automáticamente el Registro Sanitario anterior y constará en el historial del producto.

NOTA 4: Todo cambio que no esté incluido en el listado anterior detallado que requieren la obtención de un nuevo registro sanitario, será considerado como modificación.

6.2. CASOS QUE NO REQUIEREN UN NUEVO REGISTRO SANITARIO

No se requerirá de un nuevo Registro Sanitario para Productos Naturales Procesados de Uso Medicinal, en los siguientes casos:

a. Cambio de la naturaleza del material de envase

Para el caso de esta modificación el titular del registro sanitario presentará los siguientes requisitos, siempre y cuando demuestre que no afecta la estabilidad del producto:

- Especificaciones del material del nuevo envase empaque;
- Especificaciones del producto terminado;
- Estudio de estabilidad del producto de tres lotes diferentes con el nuevo envase interno;

b. Cambio de nombre del producto

Para el caso de esta modificación el titular del registro sanitario presentará:

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 23 de 32	

- Formato de etiquetas y prospecto con el nuevo nombre del producto en idioma castellano, en caracteres claramente legibles e indelebiles;
- Documento emitido por el titular del producto que certifique el cambio del nombre del producto, dicho documento debe estar Consularizado o Apostillado según el caso. (EXTRANJERO);
- Documento legalizado emitido por el titular del registro sanitario que certifique el cambio del nombre del mismo. (NACIONAL).

c. Cambio de razón social del fabricante

Para el caso de esta modificación el titular del registro sanitario presentará:

- Formato de etiquetas con el nuevo nombre de la razón social del fabricante;
- Documentación emitida por la Autoridad competente que certifique el cambio de razón social, dicho documento debe estar Consularizado o Apostillado según el caso. (EXTRANJERO);
- Documento legalizado en el que certifique el cambio de razón social del fabricante (NACIONAL);

d. Cambio de razón social del Titular del Producto

- Formato de etiquetas con la nueva razón social del Titular del Producto;
- Documento emitida por la Autoridad competente que certifique en cambio de razón social del Titular del Producto, debe estar Consularizado o Apostillado según el caso (EXTRANJERO);
- Documento legalizado en el que certifique el cambio de razón social del Titular del Producto (NACIONAL).

e. Cambio de razón social del Titular del Registro

Para el caso de esta modificación el titular del registro sanitario presentará:

- Formato de etiquetas con la nueva razón social del Titular del Registro Sanitario;
- Documento legalizado en el que certifique el cambio de razón social del Titular del Registro Sanitario. (NACIONAL).

f. Cambio de Titular del Producto

- Formato de etiquetas con el cambio de Titular del producto;
- Prospecto con el cambio de Titular del producto;
- Documentación emitida por la Autoridad competente que certifique el cambio de Titular del producto, dicho documento debe estar Consularizado o Apostillado, según el caso (EXTRANJEROS).

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 24 de 32	

g. Cambio de Titular del Registro Sanitario (solicitante)

- Formato de etiquetas con el cambio de Titular del registro sanitario;
- Prospecto con el cambio de Titular del registro sanitario;
- Documento legalizado en el que certifique el cambio de titular del producto o del registro sanitario (NACIONAL).

h. Cambio de fabricante principal; cambio o inclusión de fabricante alterno

- Todos los documentos que se requiere para un nuevo registro sanitario por inscripción nacional o extranjera respectivamente.

i. Cambio de dirección o ciudad del fabricante principal o alterno

Para el caso de esta modificación el titular del registro sanitario presentará:

- Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) del laboratorio fabricante en el que se señale la nueva dirección o ciudad o país y conste el nombre y fórmula cuali-cuantitativa del producto, en caso de productos importados, debidamente consularizado o apostillado según corresponda;
- Formato de etiquetas con el cambio de dirección, ciudad o país del fabricante principal, para nacionales y extranjeros;
- Permiso de funcionamiento vigente del fabricante;
- Prospecto dirigido al usuario con el cambio de dirección del fabricante;
- Especificaciones de producto terminado;
- CLV, indicando la nueva dirección del fabricante o Certificado de BPM en el que conste la nueva dirección, apostillado;

j. Cambio, aumento o disminución de las formas de presentación comercial o muestras médicas

Para el caso de esta modificación el titular del registro sanitario presentará:

- Formato de etiquetas con la nueva presentación;
- Especificaciones del o los envases del producto.

k. Ampliación de indicaciones terapéuticas

Para el caso de esta modificación el titular del registro sanitario presentará:

- Etiquetas y prospecto con la nueva indicación terapéutica;
- Estudio preclínico, clínico o bibliográfico dependiendo si corresponde a un producto natural procesado de uso medicinal oficial o demostrado, o a un producto natural

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 25 de 32	

procesado de uso medicinal tradicional. (Ver. *Inscripción del Registro Sanitario - requisitos*).

I. Cambio, aumento o disminución de los excipientes que no afecten las especificaciones de estabilidad o biodisponibilidad del producto

Para el caso de esta modificación el titular del registro sanitario presentará:

- Especificaciones de calidad de la materia prima;
- Especificaciones de calidad del producto terminado;
- Estudio de estabilidad del producto;
- Formato de Etiquetas.

m. Variaciones en el período de vida útil del producto

Para el caso de aumento del período de vida útil, el titular del registro sanitario presentará:

- Especificaciones de calidad del producto terminado;
- Estudio de estabilidad del producto;

Para el caso de disminución del período de vida útil, el titular del registro sanitario presentará:

- Justificación Técnica en la que se indique, por qué disminuye el período de vida útil;

n. Cambio de tamaño de las cápsulas

Para el caso de esta modificación el titular del registro sanitario presentará:

- Especificaciones de calidad del producto terminado;
- Justificación del cambio de tamaño o color;
- Estudios de estabilidad;
- Especificaciones técnicas de la cápsula.

o. Cambio color de las cápsulas

- Especificaciones de calidad del producto terminado;
- Justificación del cambio de tamaño o color;
- Estudios de estabilidad.

p. Cambio de modalidad de venta

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 26 de 32	

Para el caso de esta modificación el titular del registro sanitario justificará la clasificación de los productos naturales procesados de uso medicinal como de venta libre (Acuerdo No. 00004917, última modificación: 04 de enero de 2021).

- Que el producto haya demostrado eficacia y seguridad para ser utilizado en la prevención, alivio de síntomas o signos de enfermedades leves de fácil identificación;
- Que tengan un amplio rango de seguridad, de tal modo que la administración voluntaria o involuntaria de dosis superiores a las recomendadas, no represente un peligro grave para la salud del paciente;
- Que posean un amplio margen de dosificación, susceptible de ser adaptado a la edad y peso del paciente;
- Que su empleo no genere tolerancia o dependencia, y que no sean susceptibles de abuso;
- Que cuando se utilicen de acuerdo a las instrucciones, no enmascaren enfermedades serias ni retrasen el diagnóstico y tratamiento de una condición que requiere de atención médica;
- Que el principio activo haya sido comercializado bajo prescripción médica por lo menos durante diez (10 años), demostrando un índice favorable de seguridad y eficacia documentada con datos de Farmacovigilancia.

q. Agotamiento de existencias

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, autorizará por única vez, previo análisis, el agotamiento de las existencias en los casos descritos a continuación:

- Cambios efectuados en la normativa aplicable vigente, mismos que afecten la información de etiquetas;
- Cambios de oficio solicitados por la ARCSA, mismos que afecten la información de etiquetas;
- Cambios efectuados por las siguientes modificaciones:
 - Cambio de nombre comercial de producto
 - Cambio del Titular del Registro Sanitario, o razón social del Titular del Registro Sanitario
 - Cambio del Titular del Producto, o razón social del Titular del Producto
 - Cambio del Laboratorio Fabricante, o razón social del Laboratorio Fabricante
 - Cambio de dirección del Laboratorio Fabricante, ciudad o país del mismo
 - Cambio del Distribuidor, o razón social del Distribuidor; cuando se declare esta información en la etiqueta.
 - Eliminación o inclusión de fabricante alterno;
 - Cambios en la naturaleza del empaque;

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 27 de 32	

- Cambio de descripción de forma farmacéutica, aplica el agotamiento de existencias solo al producto ya acondicionado con estas etiquetas;
- Aumento de las indicaciones terapéuticas;
- Variaciones en el período de vida útil del producto, que vayan de un periodo menor a un periodo mayor; y,
- Cambio de la modalidad de venta, siempre y cuando sea de “Bajo Prescripción Médica” a “Venta Libre”.

El titular del Registro Sanitario, deberá ingresar el requerimiento de agotamiento de existencias a través del sistema automatizado de ARCSA, en la solicitud de modificación del Registro Sanitario; en la cual deberá declarar la siguiente información:

- a. Nombre del producto o marca comercial;
- b. Número del Registro Sanitario;
- c. Fecha de elaboración y expiración del producto;
- d. Cantidad total a agotar de productos por cada lote o etiquetas, según corresponda;
- e. Número(s) de lote(s) de los productos terminados, comprendidos en el agotamiento existencias, cuando aplique;
- f. Inventario de etiquetas disponibles en bodega anterior a la solicitud firmado por el Responsable de Bodega, para el caso de agotamiento de etiquetas;
- g. Copia notariada de la última factura de compra de etiquetas anterior a la solicitud, para el caso de agotamiento de etiquetas.

Cuando se solicite el agotamiento de etiquetas disponibles en bodega, una vez terminado la existencia de estas etiquetas el Titular del Registro Sanitario está en la obligación de presentar a la ARCSA el número(s) de lote(s) de los productos terminados con dichas etiquetas.

El plazo que se conceda para el agotamiento de existencias de etiquetas en bodegas no excederá de seis (6) meses contados a partir de la fecha de autorización.

El plazo que se conceda para el agotamiento de existencias de producto terminado será igual al período de vida útil del mismo.

r. Cambio de Responsable técnico

- Documento de vinculación del Responsable Técnico con la empresa solicitante, ingresado por Secretaría de la ARCSA.

s. Cambio de representante legal

- Documento en el que conste el nombramiento del nuevo representante legal con reconocimiento de firma ante el notario, inscrita en el Registro Mercantil.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 28 de 32	

t. Actualización de la información farmacológica

- Carta o documento que detalle la justificación de los cambios;
- Adjuntar cuadro comparativo de la información farmacológica nueva y anterior;
- Adjuntar la información farmacológica actualizada;
- Adjuntar el prospecto actualizado.

u. Actualización del prospecto

- Carta o documento que detalle la justificación de los cambios;
- Adjuntar cuadro comparativo con el prospecto anterior y el nuevo;
- Adjuntar el prospecto actualizado;
- Adjuntar la información farmacológica (cuando aplique).

v. Inclusión de prospecto

- Adjuntar el prospecto;
- Adjuntar la información farmacológica;

w. Actualización de etiquetas internas/externas

- Carta o documento, firmado por el representante técnico, en el que se detallen los cambios;
- Adjuntar cuadro comparativo de la etiqueta anterior versus los cambios de la nueva etiqueta;
- Adjuntar etiquetas internas y externas actualizadas.

x. Actualización de especificaciones de materia prima y producto terminado. Por Ejemplo: USP 36 a USP 39

- Documento justificando el motivo del cambio de especificaciones de materia prima y/o producto terminado;
- Adjuntar la especificación propuesta;
- Adjuntar cuadro comparativo del cambio de la especificación anterior y la actual propuesta.

y. Actualización de interpretación de código lote o del Sistema de codificación de lote

- Documento de justificación del cambio en la interpretación o del sistema de codificación lote emitido por el fabricante, con ejemplos;

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 29 de 32	

- Documento en el que declare el nuevo procedimiento de interpretación de código, o de la estructuración de su sistema de codificación de lote, firmado por el representante técnico.

z. Eliminación de la vía de importación

- Documento de justificación que detalla la ampliación solicitada.

aa. Ampliación en la descripción de la forma farmacéutica (cuando aclara o amplía descripción) Ejemplo: cápsulas con tapa y cuerpo color verde, propuesta cápsulas con tapa y cuerpo color verde y en el interior polvo blanco)

- Documento de justificación que detalle la ampliación solicitada;
- Especificaciones de producto terminado.

bb. Cambio de dirección del solicitante

- Documento notificando el cambio de dirección de Solicitante;
- Permiso de Funcionamiento en la que conste la nueva dirección;
- Formato de etiquetas y prospecto (solo si se trata de cambio de ciudad).

cc. Cambio de dirección del titular del producto

Para Nacionales:

- Documento notificando el cambio de dirección de Titular de Producto;
- Permiso de Funcionamiento en la que conste la nueva dirección.

Para Extranjeros:

- Documento notificando el cambio de dirección de Titular de Producto;
- CLV o Documento de respaldo del cambio, apostillado.

dd. Cambio en la descripción de la presentación comercial, muestra médica (cuando aclara o amplía la descripción en el formulario)

- Documento que justifique el detalle del cambio.

ee. Inclusión de caja o envase externo

- Especificaciones de material del envase externo;
- Formato de etiqueta.

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 30 de 32	

ff. Inclusión de termoencogible

En caso que el termoencogible se coloque en el envase interno:

- Documento justificando el motivo del cambio;
- CLV (en caso de ser extranjero) apostillado;
- Especificaciones de Material de empaque;
- Estudio de estabilidad.

En caso que el termoencogible se coloque en el envase externo:

- Documento justificando el motivo del cambio;
- CLV (en caso de ser extranjero) apostillado;
- Especificaciones de Material de empaque.

gg. Cambio de la naturaleza de la tapa del envase interno

- Documento justificando el motivo del cambio;
- Especificaciones del material de envase;
- Estudio de estabilidad.

hh. Cambio de color de la tapa

- Documento justificando el motivo del cambio;
- Especificaciones del material de envase;
- Estudio de estabilidad (cuando el producto se encuentre en contacto directo con la tapa);
- Especificaciones Técnicas del Producto Terminado.

ii. Cambios en el proceso de manufactura

- Documento justificando detalladamente los motivos del cambio.
- Presentar Proceso de manufactura.
- Adjuntar cuadro comparativo del cambio del proceso de manufactura vigente y del nuevo;
- Certificado de Análisis de Producto terminado.

jj. Aumento o disminución en el tamaño o dimensiones del envase interno

- Documento notificando el aumento o disminución del envase primario;
- Certificado de Análisis de Producto terminado;
- Especificaciones del material de envase;

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 31 de 32	

- Estudio de estabilidad (cuando aplique).

kk. Eliminación de un envase interno de las presentaciones comerciales (cuando presente más de un envase)

- Documento notificando la eliminación.

II. Actualización de especificaciones del envase interno y/o externo

- Documento notificando la actualización;
- Adjuntar cuadro comparativo el cambio en la Especificación vigente y anterior;
- Especificaciones del material de envase actualizado.

mm. Cambio en la descripción de la forma farmacéutica (ejemplo: de oblonga a redonda, grabada, biselada o de color de la tableta)

Cambio de Tipo de Forma (Ejemplo: oblonga a redonda)

- Documento justificando el cambio;
- Especificaciones de producto terminado;
- Certificado de Análisis de Producto Terminado;

Cambio en su forma (Ejemplo: grabado, biselada, lisa o ranurada)

- Documento justificando el cambio;
- Especificaciones de producto terminado;
- Certificado de Análisis de Producto Terminado;

Cambio de Color

- Documento justificando el cambio;
- Fórmula cuali-cuantitativa;
- Si es extranjero CLV apostillado con la nueva fórmula;
- Anexar el proceso de manufactura;
- Estudios de Estabilidad;
- Certificado de análisis de los excipientes;
- Certificado de Análisis de Producto Terminado;
- Especificaciones de producto terminado;
- Prospecto

nn. Inclusión de modo de administración (ejemplo: Si es por vía IV "intravenosa" a vía IM "intramuscular")

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.

INSTRUCTIVO EXTERNO: REQUISITOS PARA LA INSCRIPCIÓN, REINSCRIPCIÓN Y MODIFICACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS NATURALES PROCESADOS DE USO MEDICINAL	CÓDIGO	IE-B.3.2.1.1-PN-01
	VERSIÓN	1.0
	Página 32 de 32	

- Documento de justificación de la inclusión de la Vía de administración;
- Etiquetas internas y externas;
- Información farmacológica;
- Estudios Clínicos;
- Prospecto.

oo. Inclusión de sellos de seguridad en el envase externo

- Documento justificando el cambio;
- Adjuntar diseño del sello que se va a incluir;
- Especificaciones del sello de Seguridad.

pp. Cambio de país exportador

- Documento de justificación por motivo del cambio;
- CLV, apostillado.

qq. Cambio o adición del proveedor de la materia prima

- Especificaciones técnicas de la nueva materia prima;
- Documento de autorización por la entidad Agraria Nacional (nacionales - CBD).