

## Comparación de requisitos específicos para el registro sanitario de medicamentos biológicos en Centroamérica y República Dominicana

Daniela González Rodríguez<sup>1</sup>, Keren Zúñiga Villalobos<sup>2</sup>, Jorge Andrés Pacheco Molina<sup>3</sup> & Juan José Mora Román<sup>4</sup>

### Afiliaciones

1. Registra-2, Curridabat, San José, Costa Rica. [reg01@registra-2.com](mailto:reg01@registra-2.com)
2. Registra-2, Curridabat, San José, Costa Rica. [keren.zuniga@registra-2.com](mailto:keren.zuniga@registra-2.com)
3. Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia Industrial, sede universitaria Rodrigo Facio, Montes de Oca, San José, Costa Rica. [jorge.pacheco@ucr.ac.cr](mailto:jorge.pacheco@ucr.ac.cr)
4. Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia Industrial, sede universitaria Rodrigo Facio, Montes de Oca, San José, Costa Rica. [juanjose.moraroman@ucr.ac.cr](mailto:juanjose.moraroman@ucr.ac.cr)

### ABSTRACT

**Introduction:** biological products have as active ingredients one or more derivatives of biological material extracted from fluids, tissues, or microorganisms, while biotechnological ones are developed through recombinant DNA technology with the implantation of genetic material from genes belonging to one species into a different one. **Objective:** to compare the specific regulatory requirements for the drug product registration of biological medicines, concretely recombinant DNA products, vaccines, and blood derivatives, following current Central America and the Dominican Republic legislation. **Methods:** the current regulations of each country of interest were obtained. Then, a thorough review of the documents was performed, and the information that applied to each nation was summarized and compared. **Results:** Costa Rica is the only one with specific requirements for recombinant proteins, vaccines, and blood products. Guatemala and Panama request them for the last two groups, and Nicaragua for recombinant proteins and vaccines. **Conclusions:** the absence of requirements homologation complicates the work to obtain the drug product registration in these territories through a common strategy. For this reason, it is necessary to speed up this process through a requirement harmonization initiative. **Key words:** biologic drug, recombinant protein, vaccine, hemoderivative, drug product registration, regulations.

### RESUMEN

**Introducción:** los medicamentos biológicos tienen como principios activos uno o más derivados de material biológico extraídos de fluidos, tejidos o microorganismos, mientras que los biotecnológicos se desarrollan a través de la tecnología de ADN recombinante con la implantación de material genético de genes pertenecientes a una especie en otra diferente. **Objetivo:** comparar los requisitos regulatorios específicos para el registro sanitario de medicamentos biológicos, concretamente productos de ADN recombinante, vacunas y hemoderivados de acuerdo con la legislación vigente en Centroamérica y República Dominicana. **Métodos:** se obtuvieron las normativas vigentes de cada país de interés. Luego, se realizó una revisión minuciosa de los documentos, se resumió y se comparó la información que aplicaba para cada nación. **Resultados:** Costa Rica es el único que cuenta con requerimientos específicos para proteínas recombinantes, vacunas y hemoderivados. Guatemala y Panamá los solicitan para los dos últimos grupos, y Nicaragua para proteínas recombinantes y vacunas. **Conclusiones:** la ausencia de homologación en lo solicitado complica la labor para obtener el registro sanitario en estos territorios mediante una estrategia común. Por eso, es necesario agilizar este proceso a través de una iniciativa de armonización de requisitos.

**Palabras clave:** medicamento biológico, proteína recombinante, vacuna, hemoderivado, registro sanitario, normativas.

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos biológicos son aquellos que tienen como principios activos uno o más derivados de material biológico, extraídos de fluidos, tejidos o microorganismos. En el caso de que el desarrollo sea a través de la tecnología de ADN recombinante e implique la implantación de material genético de genes pertenecientes a una especie en otra diferente, reciben el nombre de biotecnológicos (Rodríguez Cumplido & Asensio Ostos, 2018) (Tripathi & Shrivastava, 2018).

Dentro de estos se encuentran análogos de insulina, hormonas de crecimiento, anticuerpos monoclonales y vacunas. Ellos han sustituido terapias de síntesis química, brindando a la población acceso a farmacoterapia especializada. Poseen indicaciones para el tratamiento de cáncer, desórdenes hemodinámicos y autoinmunes, y permiten la realización de inmunizaciones. Por ende, su comercialización es de suma importancia, al punto de encontrarse totalmente incorporados en muchas partes del mundo (Ramanan & Grampp, 2014) (Ingrasciotta et al., 2018) (Rodríguez Cumplido & Asensio Ostos, 2018).

En los últimos años, diversas compañías farmacéuticas, con ayuda de la tecnología contemporánea, se han dedicado a su fabricación. Tal escenario ha implicado que las naciones se vean obligadas a establecer normativas que incluyan lo necesario para su correspondiente registro sanitario. De esta manera, pueden ser colocados en el mercado y estar disponibles para la población (Ramanan & Grampp, 2014) (Portela, Sinogas, Albuquerque de Almeida, Baptista-Leite, & Castro-Caldas, 2017) (Ingrasciotta et al., 2018).

La primera institución a nivel mundial en establecer directrices fue la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) (Ramanan & Grampp, 2014) (Portela et al., 2017). Referente a América Latina, se ha ido elaborando a través de los años el marco normativo pertinente para el correspondiente registro sanitario. Sin embargo, no existe armonización entre las reglamentaciones (Ramírez Telles, Mora Román, & Fallas Cartín, 2021). Cada país solicita lo que considera conveniente y con un nivel de exigencia que puede variar. Esto conlleva a que uno puede ser mucho más estricto en ciertos aspectos en relación con los demás (Pombo, Di Fabio, & Cortés, 2009). En un trabajo anterior se evaluaron los requerimientos generales para el registro sanitario de medicamentos biológicos (Ramírez Telles et al., 2021). Por ende, el objetivo de la presente investigación es comparar los requisitos regulatorios específicos para el registro sanitario, concretamente de productos de ADN recombinante, vacunas (agentes biológicos que desarrollan una respuesta inmune hacia un antígeno específico derivado de un patógeno causante de una enfermedad infecciosa) (Czochor & Turchick, 2014) y hemoderivados (aquellos cuyo ingrediente activo proviene de la sangre de donantes sanos a través de un proceso de fraccionamiento y purificación adecuado) (Viñals Florez, 2007), de acuerdo con la legislación vigente en Centroamérica y República Dominicana.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Primeramente, se obtuvieron las normativas vigentes de las naciones de interés a través de personas que trabajan directamente con sus autoridades sanitarias. Tales documentos se muestran en la **Tabla 1**.

TABLA 1  
Normativas vigentes para el registro sanitario de productos biológicos en Centroamérica y República Dominicana.

País	Autoridad sanitaria	Normativa vigente para productos biológicos
<b>Costa Rica</b> (Presidencia de la República, 2017)	Ministerio de Salud de Costa Rica (MINSa)	Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos (RTCR 440:2010)
<b>El Salvador</b> (Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador, 2017)	Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador (DNM)	Guía para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos
<b>Guatemala</b> (Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, 2020)	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social	Registro Sanitario de Referencia para Productos Biológicos y Biotecnológicos (Norma Técnica 67-2020)
<b>Honduras</b> (Agencia de Regulación Sanitaria de Honduras, 2018)	Agencia de Regulación Sanitaria de Honduras (ARSA)	Comunicado C-003-ARSA-2018
<b>Nicaragua</b> (Comité Técnico de Normalización, 2019) (Comité Técnico de Normalización, 2020)	Ministerio de Salud	Norma Técnica Obligatoria Nicaragüense (NTON) 19 011-19: Medicamentos de Uso Humano. Vacunas. Requisitos de Registro Sanitario  NTON 19 013-20: Medicamentos de Uso Humano. Productos de Origen Biológico y Biosimilares
<b>Panamá</b> (Ministerio de Salud, 2018)	Dirección Nacional de Farmacia y Drogas	Decreto Ejecutivo N° 95
<b>República Dominicana</b> (Presidencia de la República, 2006) (Ministerio de Salud Pública, 2016)	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social: Dirección General de Medicamentos, Alimentos y Productos Sanitarios (DIGEMAPS)	Decreto No. 246-06: Reglamento que regula la fabricación, elaboración, control de calidad, suministro, circulación, distribución, comercialización, información, publicidad, importación, almacenamiento, dispensación, evaluación, registro y donación de los medicamentos  Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y No Innovadores para Uso Humano en la República Dominicana*

\*Actualmente se encuentra en revisión.

Una vez obtenidas cada uno de los reglamentos, se procedió a hacer una revisión minuciosa de los documentos y a resumir las secciones importantes que describían los rubros que aplicaban para cada nación y de esta forma, compararlos entre ellos. Finalmente, se organizaron, por medio de cuadros comparativos, de

forma que se observaran las similitudes y las diferencias entre los territorios para cada uno de los grupos farmacológicos de interés.

## RESULTADOS

A partir de la revisión de las reglamentaciones vigentes para el registro sanitario de productos biológicos en América Central y República Dominicana, se definieron los requisitos específicos para cada uno de los grupos farmacológicos. Los mismos se incluyen en las **tablas 2** (proteínas recombinantes), **3** (vacunas) y **4** (hemoderivados).

TABLA 2

Requisitos específicos solicitados para el registro sanitario de proteínas recombinantes en Centroamérica y República Dominicana.

Requisito	Costa Rica	El Salvador	Guatemala	Honduras	Nicaragua	Panamá	República Dominicana
<i>Principio activo</i>							
Descripción del principio activo	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Descripción del proceso de fabricación	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Descripción de la metodología para la respectiva caracterización	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Descripción de los controles del principio activo	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Descripción de los patrones o materiales de referencia	Sí	No	No	No	Sí	No	No
<i>Producto terminado</i>							
Descripción del producto y de su composición	Sí	No	No	No	No	No	No
Descripción del sistema cierre-envase	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Descripción y resultados de los estudios de estabilidad	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Descripción del proceso de fabricación	Sí	No	No	No	No	No	No

Descripción del análisis de los resultados de los lotes usados para las especificaciones	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Descripción de los patrones o materiales de referencia	Sí	No	No	No	No	No	No

TABLA 3

Requisitos específicos solicitados para el registro sanitario de vacunas en Centroamérica y República Dominicana.

Requisito	Costa Rica	El Salvador	Guatemala	Honduras	Nicaragua	Panamá	República Dominicana
<i>Materiales de partida</i>							
Nombre latino de la enfermedad contra la cual protege	No	No	No	No	No	Sí	No
Fórmula maestra, incluyendo tamaño del lote	Sí	No	No	No	No	No	No
Fórmula cuali-cuantitativa declarada por dosis unitaria	Sí	No	No	No	No	Sí	No
Descripción de los materiales	Sí	No	Sí	No	Sí	No	No
Especificaciones de calidad de los materiales	Sí	No	No	No	No	No	No
Métodos analíticos para el control de los materiales	Sí	No	No	No	No	No	No
Reporte de la validación de los	Sí	No	No	No	No	No	No

métodos analíticos usados para el control de los materiales							
<i>Banco de células maestro y banco de células de trabajo</i>							
Preparación, descripción y controles realizados a los bancos de células	Sí	No	No	No	No	No	No
Descripción de los controles utilizados para verificar la ausencia de agentes adventicios	Sí	No	No	No	No	No	No
Descripción y caracterización de estabilizadores, adyuvantes y preservantes	Sí	No	No	No	No	No	No
<i>Proceso de fabricación</i>							
Secuencia del ácido nucleico de la cepa	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Diagrama del flujo de producción	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Descripción completa del proceso	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Especificaciones de control de proceso y métodos analíticos validados	Sí	No	No	No	No	No	No
Criterios de reproceso para cada etapa	Sí	No	No	No	No	No	No
Especificaciones de calidad	Sí	No	No	No	No	No	No
Descripción del proceso de inactivación	Sí	No	No	No	Sí	No	No

Mención del proceso de producción	Sí	No	No	No	No	Sí	No
<i>Certificados de análisis</i>							
Documento indicando que el proceso de manufactura logra una reducción máxima de la infectividad por priones	Sí	No	No	No	No	No	No
Principio (s) activo (s)	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Sustancia (s) auxiliar (s)	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Producto en proceso o intermedio	Sí	No	No	No	Sí	No	No
Producto terminado	Sí	No	No	No	Sí	No	No
<i>Vacunas combinadas</i>							
Información sobre la caracterización y los controles de cada antígeno individual	Sí	No	Sí	No	No	No	No
Información sobre las pruebas realizadas	Sí	No	Sí	No	No	No	No
Información acerca de los efectos de adyuvantes y preservantes	Sí	No	Sí	No	No	No	No

TABLA 4

Requisitos específicos solicitados para el registro sanitario de hemoderivados en Centroamérica y República Dominicana.

Requisito	Costa Rica	El Salvador	Guatemala	Honduras	Nicaragua	Panamá	República Dominicana
<i>Principio activo</i>							
Descripción del principio activo	Sí	No	No	No	No	Sí	No

Descripción del proceso de fabricación	Sí	No	Sí	No	No	Sí	No
Elucidación de la estructura	Sí	No	No	No	No	Sí	No
Información sobre control de calidad	Sí	No	No	No	No	Sí	No
Descripción de los estándares o materiales de referencia	Sí	No	No	No	No	Sí	No
<i>Producto terminado</i>							
Descripción del sistema cierre-envase	Sí	No	No	No	No	No	No
Descripción y resultados del estudio de estabilidad	Sí	No	No	No	No	No	No
Fórmula maestra y tamaño del lote	Sí	No	No	No	No	No	No
Descripción del proceso de fabricación	Sí	No	No	No	No	Sí	No
Descripción del análisis de los resultados de los lotes usados para las especificaciones	Sí	No	No	No	No	No	No
Descripción de los patrones o materiales de referencia	Sí	No	No	No	No	No	No
Descripción de la evaluación de la seguridad frente a infecciones por agentes adventicios	Sí	No	No	No	No	No	No



## DISCUSIÓN

La industria farmacéutica es una de las más reguladas a nivel mundial. Existen muchas reglas y regulaciones establecidas por los gobiernos de cada país para proteger tanto la salud como el bienestar de sus ciudadanos (Handoo, Arora, Khera, Nandi, & Sahu, 2012). Debido a esto, el registro sanitario de sus productos requiere el cumplimiento de muchos requisitos. Los medicamentos biológicos no son la excepción, y aunque existen aspectos generales que deben cumplir (Ramírez Telles et al., 2021), otros son más específicos, variando acorde con su naturaleza y sus posibles usos. Por ello, se efectuó una división a partir de la legislación costarricense en proteínas recombinantes, vacunas y hemoderivados (Presidencia de la República, 2017). El grupo de antivenenos y antitoxinas no fue considerado, dado que Costa Rica es el único a nivel de las naciones investigadas donde se lleva a cabo tal producción.

### *Proteínas recombinantes*

En el caso de las proteínas recombinantes, únicamente Costa Rica y Nicaragua solicitan explícitamente información particular, como se aprecia en la **tabla 2**. Dentro de lo requerido se halla la descripción del principio activo, comprendiendo información sobre la estructura química. Por tratarse de proteínas, se deben detallar los cuatro niveles de organización: primaria (orden de los aminoácidos en la cadena polipeptídica y localización de puentes disulfuro, en caso de estar presentes), secundaria (relación estérica de los aminoácidos), terciaria (arreglo general e interrelación entre varias regiones o dominios de una cadena polipeptídica) y cuaternaria (proteínas con dos o más cadenas polipeptídicas unidas mediante fuerzas no covalentes) (Vasudevan, Sreekumari, & Kannan, 2016). Como complemento, se debe ofrecer información sobre modificaciones postraduccionales, las cuales son claves en la síntesis proteica. La adición, el plegamiento o la eliminación de grupos funcionales puede ocasionar alteraciones drásticas de la función esperada (Chen, Lam, Liu, & To, 2017), afectando su efecto al ser administrado.

También se indican sus propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas. La caracterización completa y detallada a través de técnicas apropiadas (varían dependiendo de la molécula estudiada) es esencial para el establecimiento de sus especificaciones revelantes (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2009), lo cual se explicará más adelante.

En cuanto al proceso de fabricación, es necesario determinar los diversos controles, entre ellos, el del sustrato celular, pues tales sustancias son producidas usando líneas celulares de bacterias, levaduras, plantas, insectos y mamíferos (incluyendo células humanas) (Dumont, Eewart, Mei, Estes, & Kshirsagar, 2016). Igualmente, se establecen los controles efectuados durante el mismo, como las etapas críticas y los productos intermedios obtenidos. Para ello, es imprescindible información sobre su validación, mostrando la evaluación de la calidad del sistema en cada etapa, no solamente al final, dado que se abarcan los materiales de producción, los procedimientos operativos, el entrenamiento al personal involucrado y el monitoreo del sistema a lo largo del proceso productivo (Glod-Lendvai, 2018).

Otro aspecto son los controles de calidad. Desde el inicio del análisis farmacéutico oficial, los métodos analíticos fueron incorporados para caracterizar la calidad de los materiales, estableciendo límites al contenido del ingrediente activo (Siddiqui, AlOthman, & Rahman, 2017). A la vez, se señalan las especificaciones para cada uno de los ensayos, es decir, criterios para los cuales una sustancia debe estar conforme para ser aceptada para la fabricación de medicamentos (Grekas, 2004). Tales valores son propuestos y justificados por el fabricante, y aprobados por las autoridades reguladoras, convirtiéndose en elementos para asegurar su calidad y su consistencia (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2009). Además, deben contar con su debida validación.

Los ensayos de control de calidad precisan estándares de referencia (tanto para principios activos como para productos terminados), siendo esenciales para la calibración y la confirmación de la adecuación de los procedimientos empleados, así como para brindar conclusiones científicas de la información obtenida. Algunos

fármacos biológicos no cuentan con un estándar de referencia comercializado, sino que la misma empresa se encarga de demostrar sus características inherentes (Mire-Sluis, Ritter, Cherney, Schmalzing, & Blumel, 2014).

En adición, para el producto terminado se establece su descripción y su composición. Los datos solicitados habitualmente son el nombre, la fuerza (cantidad de principio activo) y la forma farmacéutica. Adicionalmente, es indispensable la composición cualitativa (ingrediente activo y excipientes presentes) y cuantitativa (cantidad de cada uno de ellos, especialmente el principio activo) (European Commission, 2009).

Por su parte, el sistema envase-cierre está compuesto por todos los componentes del empaque que mantienen y protegen la formulación farmacéutica. Está constituido por el empaque primario (aquel con el que el medicamento se encuentra en contacto directo, por ejemplo, un vial de vidrio) y el secundario (ofrece protección adicional al sistema, pero no está en contacto directo él, como una caja de cartón). Las proteínas recombinantes requieren rigurosidad al momento de su selección, sobre todo el primario, porque hay altas probabilidades de que se produzcan interacciones (Kolluru, 2017), afectando su calidad, su seguridad y su eficacia.

Otro aspecto incluido son los estudios de estabilidad. La estabilidad se define como la capacidad de una fórmula farmacéutica dada en un sistema de envase-cierre determinado para permanecer dentro de sus especificaciones físicas, químicas, microbiológicas, toxicológicas, protectoras e informativas durante su período de almacenamiento y utilización. Por ende, los ensayos asociados evalúan el efecto de los factores ambientales en el ingrediente activo o el producto, para determinar su vida útil, sus condiciones de almacenamiento y las instrucciones de etiquetado (Bajaj, Singla, & Sakhuja, 2012).

En cuanto a los controles durante el proceso, la información es similar a la del principio activo, siendo necesario mostrar los definidos durante este, incluyendo etapas críticas y productos intermedios. Todos los elementos deben estar debidamente validados. Si hay más de un fabricante involucrado, se debe indicar con claridad en que paso interviene cada uno (Presidencia de la República, 2017).

Respecto a las justificaciones relacionadas con las especificaciones para garantizar la existencia de uniformidad entre un lote y otro, se deben describir los análisis de los resultados para los lotes considerados. Por la naturaleza de la fabricación de estas moléculas, se hallan sustancias relacionadas (debido a las modificaciones postraduccionales), impurezas y contaminantes, que deben estar caracterizadas. Las impurezas pueden ser consecuencia del método de fabricación o del producto (variantes moleculares generadas durante la elaboración o el almacenamiento que no tienen propiedades comparables con respecto a la proteína de interés en cuanto a actividad, eficacia y seguridad). Estas sustancias deben ser conocidas hasta donde sea posible y su actividad biológica evaluada (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2009).

En cuanto a los contaminantes, son elementos adventicios definidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como microorganismos introducidos de forma no intencional en la manufactura. Abarcan bacterias, hongos, micoplasma, micobacteria, rickettsia, protozoarios, parásitos, agentes de encefalopatía espongiiforme transmisible o priones y virus. Por su peligrosidad, se debe disponer de pasos de aclaramiento viral en el proceso productivo, evaluándose su capacidad para la inactivación y la remoción de contaminantes virales potenciales, con la consecuente reducción del riesgo asociado a su presencia en productos biológicos (Klug et al., 2016). Los virus son de particular interés, ya que son más difíciles de detectar en comparación con otros microorganismos (Barone et al., 2020).

## Vacunas

Para las vacunas se aprecia la solicitud de información específica por parte del reglamento de Costa Rica, Guatemala, Nicaragua y Panamá. Nuevamente, en la legislación costarricense se observa mayor exhaustividad por la autoridad reguladora, como se exhibe en la **tabla 3**. Lo primero es el nombre latino de la enfermedad contra la cual protege, pues se desea la protección contra patologías capaces de causar una morbilidad y una mortalidad considerables. Algunos ejemplos son: viruela, difteria, sarampión, paperas, rubeola, polio y tétano (Rodrigues & Plotkin, 2020). Además, se solicita la fórmula maestra, es decir, el documento que describe el método completo de fabricación para el lote con al menos una referencia cruzada a las operaciones de apoyo para un lote (World Health Organization, 2011). Se incluye el tamaño del lote, puesto que, dependiendo de la cantidad final elaborada, puede haber variaciones en el procedimiento de manufactura. Esta definición es distinta a la de la fórmula cuali-cuantitativa, explicada anteriormente.

Referente a los materiales de partida, se necesita conocer las características de las cepas o líneas celulares empleadas para el desarrollo de sus componentes. Estas abarcan las que provienen de bacterias (*Escherichia coli*) (Huang, Wang, Zhang, Xia, & Zhao, 2017), levaduras (*Saccharomyces cerevisiae*) (Kulagina et al., 2021) y líneas celulares de mamífero (Vero, MDCK, PER.C6, CHO, entre otras) (Barrett, Portsmouth, & Ehrlich, 2010) (Zhu, Mollet, Hubert, Kyung, & Zhang, 2017). Igualmente, se deben tomar en cuenta los sustratos celulares y los medios de cultivo, cuya función es permitir el crecimiento de las células procariotas o eucariotas bajo condiciones fisiológicas (Segeritz & Vallier, 2017).

Comparando la información solicitada para las vacunas y para las proteínas recombinantes, en ambos casos se requiere lo correspondiente a las especificaciones y los métodos analíticos (con su pertinente validación) para evaluar los materiales de partida, como las técnicas para la exclusión de agentes adventicios. La verificación de tales agentes también es solicitada para los bancos de células maestro y los de células de trabajo.

El banco maestro es una colección de células de composición uniforme derivadas de una sola fuente y preparadas en condiciones de cultivo definidas. Como complemento, el de trabajo se deriva de uno o más viales de células del primero, los cuales se expanden mediante subcultivos en serie. Las células agrupadas se dispensan en viales individuales y se crioconservan para ser usadas posteriormente. Por lo general, se dispone de uno o más recipientes de este último banco para la producción de un lote de la vacuna (United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, & Center for Biologics Evaluation and Research, 2010).

Otro detalle es que existen componentes de las vacunas para asegurar el cumplimiento del objetivo terapéutico deseado. Ellos son:

- Estabilizadores: excipientes que preservan el principio activo de ser afectado por factores micro y macroambientales (Murthy & Repka, 2017).
- Preservantes: compuestos capaces de inhibir el crecimiento de microorganismos inadvertidamente introducidos en los contenedores durante la retirada de la formulación. Se utilizan para recipientes multidosis (varias dosis en un mismo recipiente) (Meyer, Ni, Hu, & Shi, 2007).
- Adyuvantes: sustancias añadidas para estimular y mejorar la magnitud y la duración de la respuesta inmune. Algunos de los encontrados en las vacunas comercializadas son el aluminio, el MF59 (emulsión aceite en agua de escualeno), AS04 (lipopolisacárido extraído de la bacteria *Salmonella minnesota*) (Pulendran, Arunachalam, & O'Hagan, 2021) y CpG 1018 (22 nucleótidos de ADN de cadena sencilla con dinucleótidos de citosina fosfoguanosina) (Pogostin & McHugh, 2021).

En cuanto al certificado de análisis, es un documento que define los estándares analíticos (nombre, número de identificación, fórmula molecular, peso molecular, entre otros) e indica las especificaciones requeridas como apariencia, pureza y solubilidad. Por tanto, proporciona los resultados de las pruebas de identificación y calidad realizadas por el fabricante para un lote, en base a los criterios citados en una farmacopea (Creff-Froger, Bessiral, Fourmond, Hédou, & Perrin-Guyomard, 2017). En el caso de las vacunas,

se exige para principios activos, sustancias auxiliares (estabilizadores, preservantes, adyuvantes), y productos y terminados. También se debe adjuntar un certificado para corroborar la reducción de la infectividad por priones, al ser agentes altamente resistentes a tratamientos físicos y químicos. Los métodos normales de esterilización son inefectivos para su inactivación, por tratarse de partículas proteicas infecciosas con ausencia de ácidos nucleicos (Sakudo, 2020).

En lo concerniente a la fabricación, se solicitan datos sobre la secuencia del ácido nucleico de la cepa de interés, ya que esta contiene toda la información para la síntesis proteica y, en consecuencia, para el funcionamiento de los organismos (Minchin & Lodge, 2019). Asimismo, se requiere un estudio comparado con otras cepas, incluidas las vacunales (no aplica para vacunas combinadas).

Junto con esto, es necesario un diagrama de flujo de los pasos productivos, con sus correspondientes controles y en caso de haber más de un fabricante, el paso en que interviene cada uno de los involucrados. Esta descripción comprende los pasos de fermentación, cosecha y purificación, junto con los criterios de aceptación o rechazo para cada paso. Los métodos analíticos deben estar debidamente validados y en caso de que se deba efectuar un reproceso en alguna etapa, es imprescindible señalar los lineamientos para hacerlo (Presidencia de la República, 2017) (Ministerio de Salud, 2018). Esto forma parte del establecimiento y el mantenimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), lo cual es parte del Aseguramiento de la Calidad y certifica que los medicamentos son elaborados consistentemente y controlados según estándares de calidad apropiados para el uso propuesto. Como complemento, es requerido para autorizar su comercialización (Plumb, 2005).

Asimismo, se requiere la descripción de la técnica de inactivación, incluyendo el agente usado y la manera para verificar su efectividad. Un detalle final es la mención del proceso de fabricación de la vacuna. Anteriormente, eran clasificadas como vivas o no vivas, para distinguir entre las que contenían cepas del organismo patógeno con replicación atenuada de las que solo contaban con organismos completos muertos (Pollard & Bijker, 2021). Sin embargo, con los avances biotecnológicos, se han establecido nuevos tipos. Dentro de ellas se pueden mencionar (City of St. Louis Department of Health, 2021):

- Subunidades: contienen partes de la composición de un microorganismo como una proteína exterior, un azúcar o su capa exterior.
- Toxoides: emplea una forma inactivada de una toxina (sustancia perjudicial) elaborada por gérmenes que ocasionan la patología.
- ARN mensajero: provee las instrucciones de la proteína de un patógeno que las células de una persona pueden producir y ocasionar la generación de una respuesta inmune.
- ADN: se utiliza el material genético de las partes proteicas de un patógeno, que pueden ser aprendidas por el organismo para reconocer y destruir la amenaza, en caso de una exposición posterior.

Un tipo no mencionado son las combinadas, las cuales protegen contra múltiples enfermedades. Su consideración comenzó con la combinación de difteria, tosferina y tétano (DPT, por sus siglas en inglés), siendo aplicada a recién nacidos y niños desde 1948 (Skibinski, Baudner, Singh, & O'Hagan, 2011). Debido a que la producción es más laboriosa, se debe caracterizar y establecer los controles para cada antígeno de la formulación. Además, se debe informar acerca de las pruebas efectuadas posteriores a tal combinación, para visualizar las posibles interacciones entre antígenos, junto con datos de los estudios de estabilidad y de actividad del producto terminado.

#### *Hemoderivados*

En la **tabla 4** se halla toda la información referente a lo solicitado para su registro sanitario, donde los aspectos expresamente necesitados están en las normativas de Costa Rica, Guatemala y Panamá. Para el ingrediente activo es necesario una descripción completa, donde se establezca la estructura química debidamente elucidada, junto con sus propiedades fisicoquímicas, biológicas e inmunológicas (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, 2009).

Adicionalmente, se solicita información sobre el control de calidad efectuado, comprendiendo especificaciones con su debida justificación, técnicas analíticas validadas y descripción de impurezas relacionadas.

Un aspecto del método de fabricación es la presentación del certificado del archivo principal del plasma. El mismo considera el certificado de registro vigente emitido por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) o la EMA, criterios para la selección y el control de donantes, diagrama del proceso, trazabilidad del producto terminado hasta los donantes y viceversa, información relacionada con los centros en los que se obtuvo el plasma (localización, inspecciones y aprobaciones realizadas), tipo de donación hecha (altruista o atribuida), características de las operaciones de recolección, bolsas recolectoras y anticoagulantes contemplados, características del plasma recolectado (donación o plasmaferesis) y su correspondiente fraccionamiento (si aplica), almacenamiento y transporte, datos epidemiológicos de infecciones transmisibles por sangre y análisis de las fuentes recibidas por la posible presencia de agentes infecciosos (virus de inmunodeficiencia humana o VIH-1 y 2, hepatitis B y hepatitis C), controles del sustrato celular y su correspondiente validación, controles de los pasos críticos e intermedios y métodos para la inactivación de contaminantes infecciosos presentes en el material de partida (Presidencia de la República, 2017) (Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud, 2020) (Ministerio de Salud, 2018).

De esta información, la identificación de agentes infecciosos resulta crítica. La transmisión de infecciones a través de transfusiones es de las complicaciones más relevantes en receptores de sangre, y por ello, se han incrementado los controles para disminuir el peligro asociado a ellas. Así, se ha logrado impedir la transmisión de VIH, hepatitis B y C por medio de pruebas como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) (Woolcott Oyague, Vivas Barrera, & Garzón Landínez, 2017).

Para el producto terminado, cuya información solamente se describe en la normativa costarricense, se deben cumplir especificaciones similares a las que aparecen para proteínas recombinantes y vacunas como descripción del sistema cierre-envase, resultados del estudio de estabilidad, fórmula maestra, tamaño del lote y descripción de la evaluación de la seguridad frente a la presencia de agentes adventicios (junto con los aspectos pertinentes sobre la inactivación y eliminación viral) y estándares de referencia para los ensayos de control de calidad. Esto último aplica para el principio activo (Presidencia de la República, 2017).

También se requiere una descripción del procedimiento de fabricación, los controles necesarios durante las etapas críticas y los productos intermedios, su validación y un diagrama que indique las etapas en que interviene cada fabricante (en caso de ser dos o más). En adición, debe haber un análisis de los resultados de los lotes considerados para las especificaciones, con la consecuente caracterización de impurezas y contaminantes presentes, y la justificación de tales especificaciones, garantizando la uniformidad lote a lote (Presidencia de la República, 2017).

## CONCLUSIONES

Los productos biológicos forman parte de la oferta terapéutica en América Central y República Dominicana. No obstante, en naciones como El Salvador, Honduras y República Dominicana no hay información específica para el registro sanitario de proteínas recombinantes, vacunas y hemoderivados. La situación es problemática, porque existen diferencias considerables en la fabricación y el control de calidad asociado con cada uno de estos grupos terapéuticos.

Por su parte, Costa Rica sí explicita requisitos para cada uno de ellos (siendo donde se exige la mayor cantidad de información), mientras que la reglamentación de Nicaragua pide datos referentes a las proteínas

recombinantes y vacunas, a la vez que las de Guatemala y Panamá lo hacen tanto para vacunas como para los principios activos de hemoderivados.

Esta ausencia de homologación complica la labor para obtener el registro sanitario en estos territorios mediante una estrategia común. Una medida para subsanar este panorama es una mayor comunicación entre las distintas autoridades sanitarias, de modo que se pueda encontrar la manera para la agilización de este proceso a través de una iniciativa de armonización. Cabe señalar que dicha labor podría realizarse siguiendo una ruta similar a la homologación de requisitos para el registro sanitario de medicamentos de síntesis química efectuada mediante el Reglamento Técnico Centroamericano (RTCA) 11.03.59:11 (Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana, 2022), cuya última modificación entró en vigor el 3 de enero de 2022.

## REFERENCIAS

- Agencia de Regulación Sanitaria de Honduras. (2018). *Comunicado C-003-ARSA-2018*. Tegucigalpa: Gobierno de la República de Honduras.
- Barone, P. W., Wiebe, M. E., Leung, J. C., Hussein, I. T. M., Keumurian, F. J., Bouressa, J., ... Springs, S. L. (2020). Viral contamination in biologic manufacture and implications for emerging therapies. *Nature Biotechnology*, 38(5), 563-572. doi: 10.1038/s41587-020-0507-2
- Bajaj, S., Singla, D., & Sakhuja, N. (2012). Stability Testing of Pharmaceutical Products. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(3), 129-138.
- Barrett, P. N., Portsmouth, D., & Ehrlich, H. J. (2010). Developing cell culture-derived pandemic vaccines. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*, 12(1), 21-30.
- Chen, B. J., Lam, T. C., Liu, L. Q., & To, C. H. (2017). Post-translational modifications and their applications in eye research (Review). *Molecular Medicine Reports*, 15, 3923-3935. doi: 10.3892/mmr.2017.6529
- City of St. Louis Department of Health. (2021). *Vaccine Types*. Saint Louis: Saint Louis Science Center.
- Comité Técnico de Normalización. (2019). *NTON 19 011-19: Medicamentos de Uso Humano. Vacunas. Requisitos de Registro*. Managua: Ministerio de Fomento, Industria y Comercio.
- Comité Técnico de Normalización. (2020). *NTON 19 013-20: Medicamentos de Uso Humano. Productos de Origen Biológico y Biosimilares. Requisitos de Registro*. Managua: Ministerio de Fomento, Industria y Comercio.
- Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana. (2022). *RTCA 11.03.59:11 (Reglamento Técnico Centroamericano. Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario)*. San José: Consejo de Ministros de Integración Económica Centroamericana.
- Creff-Froger, C., Bessiral, M., Fourmond, M. P., Hédou, C., & Perrin-Guyomard, A. (2017). Certificates of analysis: a challenge to interpret. *Euroreference* 3, 27-34.
- Czochor, J., & Turchick, A. (2014). Introduction. Vaccines. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 87(4), 401-402.
- Dirección Nacional de Medicamentos de El Salvador. (2017). *Guía para el registro de medicamentos biológicos y biotecnológicos*. La Libertad: Gobierno de El Salvador.
- Dirección de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud. (2020). *Registro Sanitario de Referencia para Productos Biológicos y Biotecnológicos*. Ciudad de Guatemala: Ministerio de Salud y Asistencia Social.



- Dumont, J., Euwart, D., Mei, B., Estes, S., & Kshirsagar, R. (2016). Human cell lines for biopharmaceutical manufacturing: history, status, and future perspectives. *Critical Reviews in Biotechnology*, 36(6), 1110-1122. doi: 10.3109/07388551.2015.1084266
- European Commission. (2009). A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC). Bruselas: Unión Europea.
- Glod-Lendvai, A. M. (2018). Validation – a brief introduction. *GeoPatterns*, 3(1), 10-15. doi: 10.5719/GeoP.3.1/2
- Grekas, N. (2004). Specifications of chemical substances for pharmaceutical use. *Pharmaceutical Technology Europe*, 16(12).
- Handoo, S., Arora, V., Khera, D., Nandi, P. K., & Sahu, S. K. (2012). A comprehensive study on regulatory requirements for development and filing of generic drugs globally. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(3), 99-105. doi: 10.4103/2230-973X.104392
- Huang, X., Wang, X., Zhang, J., Xia, N., & Zhao, Q. (2017). *Escherichia coli*-derived virus-like particles in vaccine development. *NPJ Vaccines*, 2, 3. doi: 10.1038/s41541-017-0006-8
- Ingrasciotta, Y., Cutroneo, P. M., Marciandò, I., Giezen, T., Atzeni, F., & Trifirò, G. (2018). Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. *Drug Safety*, 41(11), 1013-1022. doi: 10.1007/s40264-018-0684-9
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2009). *Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (Q6B)*. Ginebra: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.
- Klug, B., Robertson, J. S., Condit, R. C., Seligman, S. J., Laderoute, M. P., Sheets, R., ... Brighton Collaboration Viral Vaccine Vector Safety Working Group. (2016). Adventitious agents and live viral vectored vaccines: Considerations for archiving samples of biological materials for retrospective analysis. *Vaccine*, 34(51), 6617-6625. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.015
- Kolluru, L. P. (2017). Basic Considerations for Container Closure Selection of Parental Drug Products. *Pharmaceutica Analytica Acta*, 8(5), 100e189. doi: 10.4172/2153-2435.1000e189
- Kulagina, N., Besseau, S., Godon, C., Goldman, G. H., Papon, N., & Courdavault, V. (2021). Yeast as Biopharmaceutical Production Platforms. *Frontiers in Fungal Biology*, 2, 733492.
- Meyer, B. K., Ni, A., Hu, B., & Shi, L. (2007). Antimicrobial preservative use in parenteral products: past and present. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(12), 3155-3167. doi: 10.1002/jps.20976
- Minchin, S., & Lodge, J. (2019). Understanding biochemistry: structure and function of nucleic acids. *Essays in Biochemistry*, 63(4), 433-456. doi: 10.1042/EBC20180038
- Ministerio de Salud Pública. (2016). *Reglamento Técnico para el Registro Sanitario de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores y No Innovadores para Uso Humano en la República Dominicana*. Santo Domingo: Ministerio de Salud Pública.
- Ministerio de Salud. (2018). *Decreto Ejecutivo N° 95 (14 de mayo de 2019)*. Ciudad de Panamá: Gobierno de la República de Panamá.
- Mire-Sluis, A., Ritter, N., Cherney, B., Schmalzing, D., & Blumel, M. (2014). Reference Standards for Therapeutic Proteins: Current Regulatory and Scientific Best Practices. Recuperado de: <https://bioprocessintl.com/upstream-processing/assays/reference-standards-for-therapeutic-proteins->

350518/

- Murthy, S. N., & Repka, M. A. (2018). Excipient Stability: a Critical Aspect in Stability of Pharmaceuticals. *AAPS PharmSciTech*, 19(1), 11. doi: 10.1208/s12249-017-0902-2
- Plumb, K. (2005). Continuous Processing in the Pharmaceutical Industry: Changing the Mind Set. *Chemical Engineering Research and Design*, 83(A6), 730-738. doi: 10.1205/cherd.04359
- Pogostin, B. H., & McHugh, K. J. (2021). Novel Vaccine Adjuvants as Key Tools for Improving Pandemic Preparedness. *Bioengineering*, 8(11), 155. doi: 10.3390/bioengineering8110155
- Pollard, A. J., & Bijker, E. M. (2021). A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nature Reviews. Immunology*, 21(2), 83-100. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>
- Pombo, M. L., Di Fabio, J. L., & Cortés, M. (2009). Review of regulation of biological and biotechnological products in Latin American and Caribbean countries. *Biologicals*, 37(5), 271-276. doi: 10.1016/j.biologicals.2009.07.003
- Portela, M., Sinogas, C., Albuquerque de Almeida, F., Baptista-Leite, R., & Castro-Caldas, A. (2017). Biologicals and biosimilars: safety issues in Europe. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 17(7), 871-877. doi: 10.1080/14712598.2017.1330409
- Presidencia de la República. (2006). *Reglamento que regula la fabricación, elaboración, control de calidad, suministro, circulación, distribución, comercialización, información, publicidad, importación, almacenamiento, dispensación, evaluación, registro y donación de los medicamentos (Dec. No. 246-06)*. Santo Domingo: Presidencia de la República.
- Presidencia de la República. (2017). *Reglamento Técnico: RT 440:2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos N° 37006-S*. San José: Presidencia de la República.
- Pulendran, B., Arunachalam, P. S., & O'Hagan, D. T. (2021). Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 20(6), 454-475. doi: 10.1038/s41573-021-00163-y
- Ramanan, S., & Grampp, G. (2014). Drift, Evolution, and Divergence in Biologics and Biosimilars Manufacturing. *BioDrugs*, 28(4), 363-372. doi: 10.1007/s40259-014-0088-z
- Ramírez Telles, M., Mora Román, J. J., & Fallas Cartín, M. (2021). Registro sanitario de medicamentos biológicos y biotecnológicos en América Latina. *Ars Pharmaceutica*, 62(2), 131-143. doi: 10.30827/ars.v62i2.15862
- Rodríguez Cumplido, D., & Asensio Ostos, C. (2018). Fármacos biológicos y biosimilares: aclarando conceptos. *Atención Primaria*, 50(6), 323-324. doi: 10.1016/j.aprim.2018.01.002
- Rodrigues, C., & Plotkin, S. A. (2020). Impact of Vaccines; Health, Economic and Social Perspectives. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1526. doi: 10.3389/fmicb.2020.01526
- Sakudo, A. (2020). Inactivation Methods for Prions. *Current Issues in Molecular Biology*, 36, 23-32. doi: 10.21775/cimb.036.023
- Segeritz, C. P., & Vallier, L. (2017). Cell Culture: Growing Cells as Model Systems In Vitro. In M. Jalali, F. Y. L. Saldanha & M. Jalali (Eds.), *Basic Science Methods for Clinical Researchers* (pp. 151-172). Oxford: Academic Press.
- Siddiqui, M. R., AlOthman, Z. A., & Rahman, N. (2017). Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review. *Arabian Journal of Chemistry*, 10(Supl 1), S1409-S1421. doi: [10.1016/j.arabjc.2013.04.016](https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2013.04.016)



- Skibinski, D. A., Baudner, B. C., Singh, M., & O'Hagan, D. T. (2011). Combination vaccines. *Journal of Global Infectious Diseases*, 3(1), 63-72. doi: 10.4103/0974-777X.77298
- Tripathi, N. K., & Shrivastava, A. (2018). Recent Developments in Recombinant Protein-Based Dengue Vaccines. *Frontiers in Immunology*, 9, 1919. doi: 10.3389/fimmu.2018.01919
- United States Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, & Center for Biologics Evaluation and Research. (2010). *Guidance for Industry: Characterization and Qualification of Cell Substrates and Other Biological Materials Used in the Production of Viral Vaccines for Infectious Disease Indications*. Maryland: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.
- Vasudevan, D. M., Sreekumari, S., & Kannan, V. (2016). *Textbook of Biochemistry for Medical Students*. Delhi: Jaypee.
- Viñals Florez, L. M. (2007). ¿Qué son y para que se usan los hemoderivados? *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 1(2), 526-531.
- Woolcott Oyague, O., Vivas Barrera, T. G., & Garzón Landínez, T. C. (2017). *El problema de las transfusiones de sangre y la transmisión del VIH: Realidad y respuestas del derecho para la protección del paciente*. Bogotá: Universidad Católica de Colombia.
- World Health Organization (2011). *Guide to Master Formulae*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Zhu, M. M, Mollet, M., Hubert, R. S., Kyung, Y. S., & Zhang, G. G. (2017). Industrial Production of Therapeutic Proteins: Cells Lines, Cell Culture, and Purification. In J. Kent, T. Bommaraju & S. Barnicki (Eds.), *Handbook of Industrial Chemistry and Biotechnology* (pp. 1639-1669). Cham: Springer.