

EN LA DIRECCIÓN EJECUTIVA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS; Santa Tecla, departamento de La Libertad, a las diez horas con catorce minutos del día ocho de septiembre de dos mil dieciséis.

I. Se tiene por recibido el memorándum de fecha cinco de mayo del presente año, marcado con la referencia UIF/096-2016, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, por medio del cual informa que: “se realizó un segundo muestro al producto *VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas*, lote: L-0615285, extrayendo 5 frascos del producto de las cajas corrugadas que fueron selladas en fecha: 8 de marzo de 2016”.

II. Se tienen por recibidos en fecha diecisiete de mayo del presente año, los Informes de Análisis Microbiológicos realizados por el Laboratorio *Especialidades Microbiológicas Industriales (ESMI)*, al lote cero seis uno cinco dos ocho cinco del producto *VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas*. Al respecto, por medio de memorándum con referencia SEIPS/0152-2016, de fecha diecisiete de mayo del presente año, se remitieron al *Laboratorio de Microbiología* de esta Dirección, a fin de que, a partir de la lectura de los mismos, expresaran las consideraciones técnicas correspondientes.

III. Se tiene por recibido el memorándum de fecha uno de junio del presente año, marcado con la referencia DNM.LMb-060516-024, suscrito por la Coordinadora del *Laboratorio de Microbiología* de esta Dirección, por medio del cual informa que: “En la inspección a las *Buenas prácticas de manufactura* efectuada a *Laboratorios Razel, SA de CV* en fecha 25-25 de mayo 2016, enfocada a buscar las posibles causas de problemas de calidad en los productos *Venotónico Wegerich. Caps. L-0615285 y Glutavit Gin Gin Sol. Oral L- 0915400* [...]”.

Respecto al producto *VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas*: “[...] **Problema:** *Contaminación fúngica fuera de especificación, reportada por laboratorio de microbiología de la USAM, en análisis efectuado el 9-nov-2015* [...] **Hallazgos en inspección a las Buenas Prácticas de manufactura, relacionados a este problema:** 1- *Se revisaron los procedimientos estándar de operación para limpieza de equipos:* > *PEO-9.1--9.1.3-006 Limpieza y Sanitización de Mezclador en V y PEO -9.1—9.1.3- 005 Limpieza y Sanitización de Mezclador/Amasador. En ambos casos, la limpieza finaliza con el enjuague con Agua Purificada; luego se indica guardar el equipo. No hay indicación de secar los equipos, posterior al enjuague.* > *PEO - 9.1-9.1.3-025. Mantenimiento, limpieza y sanitización de encapsuladora. En este caso, posterior al enjuague con agua purificada el procedimiento indica: “dejar secar las piezas”. No indica qué detergente se utiliza para el lavado del equipo, ni concentración de uso ni método y tiempo de secado* > *En todos*

los casos, los procedimientos de limpieza de equipos son muy generales y no describen instrucciones específicas para la limpieza, no indican cómo proceder para limpiar los puntos críticos (partes de difícil acceso y que de alguna manera entran en contacto con producto) > Los diferentes procedimientos de limpieza no han sido validados (físico-químico ni microbiológico) > En la revisión de certificados de calidad microbiológica proporcionados por el proveedor de las materias primas, se encontró que el Extracto seco de *Aesculum Hippocastanum* L- 0100000501 utilizado para la fabricación del Venotónico en cuestión, presenta una contaminación fúngica de 30 UFC/g, dentro de especificación (especificado ≤ 2000 UFC/g). Esta materia prima constituye el 87.7% de la mezcla del producto) 2- En el recorrido a las instalaciones (25 de mayo), se pudo comprobar que cuando los equipos están recién lavados (con fecha limpieza del 24 de mayo), por ejemplo manguera para transferencia de neuro-energizante, tanque de acero inoxidable de 15 Ly 2 ollas; estaban ya guardados dentro de bolsas plásticas, identificados como equipo limpio, pero con presencia de abundante humedad (agua) en su interior. En el Sector de sólidos no se comprobó presencia de humedad en equipos identificados como limpios, porque la limpieza de los mismos se había efectuado el 06 de mayo 2016 (tenía 21 días de efectuada la limpieza) 3- No se ha validado el tiempo de vigencia del status de equipo limpio. En todos los casos, los procedimientos tienen establecido que antes de utilizar los equipos, se desinfectan internamente con solución de Cloruro de Benzalconio al 0.1% ó Hipoclorito de sodio al 0.1 %. Posterior a la desinfección, no dan indicación de secar estos equipos antes de usar (las soluciones desinfectantes utilizadas no son volátiles, pues en su mayor porcentaje de composición son agua) 4- En el área de Sólidos, se encontró que equipos identificados con status de limpio, externamente presentan visible suciedad por presencia de polvo blanco procedente de producto anterior ejemplo en Mezclador-amasador y Tamiz (con fecha de limpieza 06-05-16), en igual condición las esquinas interiores de las bandejas del horno y punzones para empujar cápsulas. 5- Se encontraron equipos con evidente oxidación en las partes que entran en contacto con producto, lo que hace que las superficies sean porosas, que no permiten una limpieza efectiva; este es el caso del tornillo sin fin de la tolva de la encapsuladora y matrices de la tableteadora. 6- Material de limpieza (mopas y trapeadores se guardan mojados, encerrados en bolsas plásticas junto con escobas y demás implementos de limpieza. Esto propicia contaminación fúngica de todos los dispositivos de limpieza, que no puede ser eliminada con los procedimientos de limpieza utilizados rutinariamente”.

Respecto al producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral: “[...] **Problema:** Presencia de sedimento en el producto descrito como “solución traslúcida color ambar....”. El sedimento visto al microscopio, presenta cristales en forma de agujas aisladas y en forma de grupos. Esto es

congruente con la queja presentada por una usuaria del producto, que manifestó que luego de ingerir la solución, sintió cortadas minúsculas en su boca y que al observar la vitamina observó partículas aparentemente de material cortante como que fueran vidrios cortados o piezas finas de ese mismo. **Hallazgos en inspección a las Buenas Prácticas de manufactura, relacionados a este problema:** 1. De acuerdo con la descripción del producto especificada por el fabricante: “Líquido traslúcido color ámbar, olor y sabor a vainilla”, el hallazgo de producto con sedimentación reportado como una queja de usuario en el lote de la referencia y de la descripción del lote de producto 1114420, después de someterlo a estabilidad a 12 meses, donde lo describen como “Se observa leve opalescencia en el producto, con escasa sedimentación sin afectar el contenido de principios activos evaluados, ni su resultado microbiológico”; esto es una no conformidad respecto a la descripción especificada para el producto. 2. Al respecto de este fenómeno, en la referencia bibliográfica FARMACIA PRÁCTICA DE REMINGTON, página 302 en Incompatibilidades de los extractos fluidos dice: “La dilución de extractos fluidos con líquidos acuosos, invariablemente ocasiona precipitación, cuando menos de una parte de la materia extractiva. El que los líquidos hidroalcohólicos originen esta separación depende de la proporción de alcohol que contengan. Sucede a menudo que la sustancia separada es de tal naturaleza, que se la puede distribuir uniformemente por toda la mezcla mediante la agitación, y en este caso no es necesario hacer ninguna corrección por la precipitación”. 3. Laboratorios Razel, actualmente lleva estudios de estabilidad de tres lotes de producto (0414135, 1114420 y 0715316). El primero de estos ya concluyó a 24 meses y los resultados en cuanto a descripción, contenido químico y calidad microbiológica, cumple especificaciones. El segundo lote habiendo concluido estudio de estabilidad a 12 meses, cumple en cuanto a contenido químico y calidad microbiológica; sin embargo, la descripción no es conforme con la especificación establecida por el fabricante. Cabe aclarar también, que el lote que derivó esta inspección (0915400) aunque presenta sedimento, en todas las evaluaciones realizadas (químicas y microbiológicas) cumple especificaciones; siendo el incumplimiento solo en relación a la descripción física del producto. 4. La validez de los estudios de estabilidad efectuados, puede ser objetada por que las condiciones de almacenamiento no son controladas, puesto que no se está utilizando cámara climatizada en el rango de temperatura indicado por el RTCA 11.01.04:10 para Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano. Las muestras permanecen almacenadas en un mueble del laboratorio de análisis físico- químico donde con los registros se comprueba que por mucho tiempo la temperatura está por debajo de los 25°C (según RTCA, las temperaturas aceptables para estudios de estabilidad en la zona climática 4 es de 30°C ± 2°C). 7- Para la filtración de líquidos, se

utilizan filtros Hydronix SDC-25-1005 de 5 μm , los cuales son descartables y según indicado en PEO-9.1-9.1.2-000B "Verificación de Integridad de Tamices y filtros", se utiliza un filtro por lote. No se ha definido el tamaño de lote de producto que puede ser filtrado sin que haya una caída de presión superior a lo recomendado por el fabricante. El tamaño de lote puede variar por que incluyen cantidad variable de Batches dentro del mismo lote, por ejemplo para el lote en cuestión, se filtraron 4 batches de 200 L c/u. 8- Los procedimientos de limpieza de los equipos no están validados. Adicionalmente presentan algunas deficiencias pues no indican el desmontaje de partes de difícil acceso para la limpieza, como tubos de descarga en el caso de tanques; en el caso del protocolo Prot-9.1-9.1.3-035 "Limpieza de Tanques y Equipos de transferencia", no indica el nombre del detergente utilizado ni su concentración, no indica cómo se lavan las superficies interiores de la parte del fondo del tanque, no indica cómo lavar la parte interior de las mangueras. Esto es crítico porque puede tener impacto en la limpieza de residuos de un producto anterior y esto puede afectar la estabilidad del siguiente producto. 9- En todos los procedimientos revisados, relacionados a limpieza de equipos del sector de líquidos: PEO-9.1-9.1.3-004 "Mantenimiento, limpieza y sanitización de Agitador de Acero Inoxidable, PEO-9.1-9.1.3-003 "Mantenimiento, Limpieza y Sanitización de Filtrador de Orales" y Prot-9.1-9.1.3-035 "Limpieza de Tanques y Equipos de transferencia", no indican que los equipos deben secarse tan pronto como finaliza el lavado. Esto es congruente con el hallazgo de equipos (ollas y mangueras identificados como limpios de fecha 24-05-2016) en fecha 25-05-2016, guardados dentro de bolsas plásticas con abundante agua en su interior. Esto pone en riesgo de contaminación microbiológica los equipos (específicamente por hongos). 10- Los procedimientos de limpieza de los equipos, indican que antes del uso de los mismos, deben desinfectarse con solución de Hipoclorito de sodio al 0.1% o Cloruro de Benzalconio al 0.1%. Tampoco indica que en algún momento antes del uso deba verificarse que los equipos estén libres de residuos de estos desinfectantes, ya que su presencia también podría afectar la estabilidad de algunas formulaciones".

El Laboratorio de Análisis Físico-Químico de esta Dirección expuso las siguientes observaciones: "A- Agua desmineralizada contenida en un bidón plástico en el laboratorio de análisis físico-químico, no rotula número de lote ni fecha de vencimiento B- No se llevan registros de temperatura de las áreas donde se encuentran almacenadas las muestras de referencia y de donde se almacenan los estándares de trabajo C- La balanza analítica del laboratorio físico-químico, es utilizada para pesar algunas materias primas para fabricación de productos farmacéuticos, por ejemplo, allí se realiza la pesada de la Vitamina B12".

Por su parte, el *Laboratorio de Análisis Microbiológico* de esta Autoridad Reguladora expuso que: “a) No cuentan con incubadora para la prueba de Recuento de Hongos y Levaduras, para ello se usa una caja plástica que se guarda en uno de los muebles del área de preparación. No se llevan registros de temperatura en ese depósito. Al finalizar la jornada laboral, se apaga el aire acondicionado, no hay garantía de almacenar las muestras en el rango de 20-25°C requerido para la incubación de hongos y levaduras. Al momento de la inspección, la temperatura del área de preparación estaba a 26°C. b) Los muebles utilizados para el almacenamiento de medios de cultivo y materiales estériles y no estériles, son de madera vista, esto no asegura superficies lisas de fácil limpieza y desinfección. c) Ningún equipo del laboratorio se encuentra calificado. d) No hay calificación de ninguna área del laboratorio de microbiología e) La temperatura en el área de análisis microbiológicos se encontró a 37°C f) La inyección de aire al área limpia es a un flujo muy bajo y no cuenta con ninguna barrera que impida el ingreso de contaminantes. g) No se encontró el certificado de calibración del contador de partículas MET ONE modelo 227B serie 4090001 con el cual se realizó el recuento de partículas no viables en la cabina de bioseguridad durante su verificación. h) No hay controles ambientales de temperatura, humedad relativa, presión o aspectos microbiológicos en el área de siembra del laboratorio de microbiología a pesar que el certificado de verificación de la cabina de bioseguridad, declara el área de siembra como ISO 5, pero no hay monitoreos de ningún tipo tanto dentro como fuera del área de siembra. i) Varias pruebas se realizan mediante el método de placas petrifilm, el cual no se encuentra validado. El personal expresa que llevan junto a la prueba el método tradicional, pero de forma limitada; es decir, de cada grupo de muestras con las que ingresan a realizar el análisis, una es realizada mediante metodología tradicional y petrifilm, simultáneamente. El resto de las muestras se realizan por métodos rápidos. j) A la cabina de bioseguridad le han realizado pruebas de velocidad de flujo y recuento de partículas no viables en el momento de su instalación, sin embargo, el certificado de dichas pruebas no indica el volumen de aire muestreado para obtener las lecturas que allí se expresan, k) El termo-higrometro marca Thomas scientific serie 122383550 ubicado en el laboratorio de microbiología, en el área de preparación de medios no posee etiqueta de calibración vigente. l) Las placas de análisis de hongos y levaduras se incuban a temperatura ambiente (no controlada) y junto a los medios de cultivo deshidratados en el área de preparación de medios, m) No se observó la asignación de lotes en los medios de cultivo elaborados para mantener una trazabilidad de los mismos, n) No se evalúa la calidad de cada lote de medios de cultivo preparados, o) El laboratorio solo posee una autoclave el cual sirve tanto para la esterilización de material contaminado como limpio”.

Dentro de las consideraciones generales expuestas en el referido informe se encuentra que: “1- El aseguramiento de la calidad microbiológica de los productos farmacéuticos, no debe fundamentarse en los resultados de análisis de los productos terminados, sino más bien en la demostración de que el laboratorio fabricante cumple con las Buenas Prácticas de Manufactura. El análisis de producto terminado es solo una confirmación de la calidad de los productos. 2- La contaminación microbiológica no se encuentra uniformemente distribuida en los productos farmacéuticos sólidos. 3- La presencia de humedad en los equipos de fabricación/envasado de productos farmacéuticos, es un factor determinante que propicia la contaminación microbiológica de los mismos por microorganismos como Hongos, levaduras y género *Pseudomonas*. 4- La no detección de contaminación fúngica en varios de los análisis microbiológicos efectuados en diferentes laboratorios, puede ser objetada por que los medios de cultivo utilizados no son sometidos lote a lote a comprobación de la prueba de Promoción de Crecimiento, por lo cual no se puede demostrar que los mismos están aptos para recuperar el crecimiento de microorganismos injuriados que puedan estar presentes en las muestras analizadas. Prueba de ello es que la materia prima *Aesculum hippocastanum* L- 0100000501 utilizado para la fabricación del Venotónico en cuestión, según certificado de análisis del fabricante, presenta una contaminación fúngica de 30 UFC/g; constituye la mayor parte de la mezcla del producto (87.7%) y en 3 de los 7 análisis realizados, no se detectó contaminación fúngica. 5- El riesgo de contaminación de los productos en los equipos de fabricación, varía de acuerdo a la forma farmacéutica (uso o nó de conservadores) y en las diferentes etapas del proceso de fabricación/envasado (inicio-medio-final), lo que se refleja posteriormente en los diferentes resultados de análisis microbiológicos obtenidos en las diferentes muestras analizadas, las cuales no tienen rastreabilidad a la etapa del proceso de fabricación”.

En relación al producto VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas, se concluye que: “1- Las evidencias objetivas encontradas en la inspección realizada a Laboratorios Razel, demuestran que sus procedimientos operativos para limpieza de equipos no aseguran la limpieza microbiológica de los mismos y mas bien propician la contaminación microbiológica de los equipos, favorecida por la humedad. 2- En base a lo antes indicado, se concluye que existe alto riesgo de contaminación microbiológica de los productos que son fabricados en esos equipos. 3- La detección de mas o menos contaminación microbiológica en las diferentes muestras analizadas puede atribuirse a la etapa de fabricación de la que proceden (de lo que no hay rastreabilidad, ya que no tienen ningún indicativo de lo que se procesó al principio, medio o final del lote). Para este producto, lo procesado/descargado/envasado primero, lleva el mayor riesgo de contaminación 4- Con los

hallazgos encontrados en la inspección realizada a Lab. Razel, se concluye que existen causas a las que atribuir la presencia de contaminación fúngica en el producto **VENOTÓNICO WEGERICH CÁPSULAS. Frascos X 60 Caps. L- 0615285**".

Respecto al producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral, expresó que: "1- La falta de detalle en todos los procedimientos operativos para realizar la limpieza de los equipos invariablemente conlleva a que no se asegura que sean removidos los residuos químicos provenientes del lote de producto anterior. De manera visual esto pudo ser comprobado en equipos del sector de fabricación de sólidos orales ya que no se pudo ingresar al área de fabricación de líquidos. 2- Los residuos químicos de productos anteriores o de desinfectantes tipo hipoclorito de sodio utilizado para desinfectar los equipos antes de fabricar, pueden originar incompatibilidades en algunas formulaciones susceptibles y podrían dar origen a cristalizaciones (diferentes del sedimento que pueden presentar los extractos naturales en solución acuosa). 3- Los cristales tipo agujas en el producto GLUTAVIT GIN GIN, SOLUCIÓN ORAL. FRASCOS X 15 ml, L-0915400 no se disuelven en el seno del producto aún con agitación, solo ocurre fraccionamiento; esto es diferente a lo mencionado en la bibliografía que referencia que cuando hay presencia de sedimento producto de la separación de los extractos naturales en solución acuosa que indica que al agitar el sedimento se distribuye uniformemente en toda la mezcla 4- Aunque los análisis físico-químico y microbiológico del producto antes indicado muestran cumplimiento a especificaciones, la descripción de la solución no es conforme a lo especificado por el fabricante y la calidad de los productos se evalúa por su descripción física, su pureza y contenido químico y su pureza microbiológica".

En ocasión de lo antes expuesto se advierte que: **"En ambos lotes de producto, se ha encontrado que la calidad no está garantizada en el proceso de fabricación, por deficiencias en los procedimientos de limpieza de los equipos"** (el resaltado es nuestro).

En ese sentido, recomienda: "> Proceder a la inmediata actualización de los procedimientos de limpieza de todos los equipos, indicando para cada caso específico, el detalle de cómo efectuar la limpieza sobre todo de los puntos críticos (partes de difícil acceso, desmontaje y limpieza de empaques, limpieza de tuberías fisuras y recodos), tiempos de restregado, tiempos de enjuague) e incluir el inmediato secado de equipos con aire comprimido filtrado (tiempos de sopleteado en las superficies interiores) y con paños limpios para las superficies exteriores. > Para el proceso de desinfección de superficies internas, considerar el uso de desinfectantes volátiles como Etanol o Isopropanol al 70%, definir tiempo de contacto y posterior secado con aire comprimido antes de usar. > Validar vigencia de status de equipo limpio > Definir cronograma de

actualización de procedimientos de limpieza de los diferentes equipos y presentarlo a la DNM > Elaborar cronograma para validación de limpieza microbiológica de equipos y materiales utilizados en la fabricación y presentarlo a la DNM > Elaborar cronograma para validación de limpieza físico-química de equipos y materiales utilizados en la fabricación y presentarlo a la DNM > Para la elaboración de ambos cronogramas de validación de limpieza, considerar los factores de riesgo para los productos, por ejemplo: 1° equipos para fabricación de líquidos, 2° equipos para la fabricación de semisólidos y 3° equipos para la fabricación de sólidos > La DNM deberá a través de la unidad de Inspecciones, establecer períodos de ejecución de las actividades antes recomendadas y para auditar los avances en materia de las recomendaciones antes dadas con respecto a los cronogramas de ejecución de actividades que proponga el laboratorio fabricante. > Laboratorios Razel debe contar con cámara climatizada para conservar las muestras en estudio de estabilidad > Laboratorios Razel debe definir el tamaño de lote que puede ser filtrado sin que haya una caída de presión superior al especificado por el fabricante de los filtros que utilizan en la filtración de productos líquidos”.

IV. Se tiene por recibido el memorándum de fecha trece de junio del presente año, marcado con la referencia URV N.0439//16, suscrito por el Jefe Interino de la *Unidad de Registro y Visado* de esta Dirección, por medio del cual remite opinión técnica sobre la trascendencia que el hallazgo documentado en el producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral, pueda tener en la seguridad, calidad y eficacia del mismo. En ese sentido informa que: “[...] *el producto antes mencionado está clasificado como Suplemento Nutricional y de acuerdo a lo establecido no es obligatorio que para esta clase de productos se presenten estudios de estabilidad si no declara más de 24 meses de vida útil. No habiendo un estudio de estabilidad en el expediente de registro sanitario no se puede incidir o garantizar que dicho producto sea estable y mantenga sus características iniciales posterior a los 24 meses de vida útil otorgados, tomando en cuenta que desde el momento del registro se presentaron únicamente certificados de análisis que declaraban que éste producto mantiene sus especificaciones de calidad a los 24 meses posteriores a su fabricación [...] si no existe un estudio de estabilidad que pueda sustentar 36 meses de vida útil, es decir una vida útil superior a la autorizada no puede garantizarse la segura y eficaz administración de este producto y tampoco que se mantenga dentro de los parámetros establecidos para la verificación de la calidad”.*

V. Se tiene por recibido el memorándum de fecha dieciséis de junio del presente año, marcado con la referencia UIF/173-2016, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, por medio del cual remite el Informe de Auditoría de Buenas

Prácticas de Manufactura, realizada del veinticinco al veintisiete de mayo del presente año, en las instalaciones de *Laboratorios Farmacéuticos RAZEL*.

En la precitada comunicación se adjunta el Informe de Auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura, de fecha tres de junio del presente año, en el que se documentaron los siguientes hallazgos relevantes: *“La auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura se enfocó en buscar posibles causas de problemas de calidad en los productos **Venotonico Wegerich** capsula Lote 0615285 y **Glutavit Gin Gin Solución Oral**, lote 0915400 para lo que se realizó la verificación de las áreas de fabricación así como la documentación relacionada con éstos y para lo cual se denotan los hallazgos más importantes: -En la revisión de certificados de calidad microbiológica proporcionados por el proveedor de las materias primas, para la fabricación del producto Venotonico Wegerich, se encontró que el extracto seco de **Aesculum Hippocastanum** L-010000501 utilizado para la fabricación del producto Venotonico, presenta una contaminación fúngica de 30 UFC/g, la cual se encuentra dentro de especificación (Especificado ≤ 2000 UFC/g). Dicha materia prima constituye el 87.7% de la mezcla del producto). -Se comprobó que algunos equipos recién lavados (fecha de limpieza 24 de mayo) como mangueras de transferencia de Neuro Energizante, tanque de acero inoxidable de 15 litros y 2 ollas se encontraban guardadas dentro de bolsas plásticas, identificadas como equipo limpio, pero con presencia de abundante humedad (agua) en su interior. En cuanto al área de sólidos los equipos identificados con status limpio (Mezclador-amasador, tamiz y punzones para empujar cápsulas), externamente presentaban visible suciedad por presencia de polvo blanco procedente de la fabricación del producto anterior. -Las condiciones de almacenamiento donde se resguardan las muestras para los estudios de estabilidad no son controladas, ya que éstas no son resguardadas en una cámara climática que garantice las condiciones establecidas para efectuar dichos estudios según lo establecido en el RTCA 11.01.04:10 para Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para Uso Humano. -Los filtros Hydronix SDC-25-1005 de 5micras utilizados para filtración de formas farmacéuticas líquidas, los cuales son descartables y según procedimiento, utilizados para la filtración de un solo lote. No se ha definido el tamaño del lote de producto que puede ser filtrado sin que exista una caída de presión superior a la recomendada por el fabricante, ya que los tamaños de los lotes pueden variar debido a que en un mismo lote se consideran los sublotes, tal es el caso de la filtración de 4 sublotes de 200 litros cada uno. -No se cuenta con la validación de la limpieza de los equipos ni de los procesos de fabricación, así también se ha evidenciado que los procedimientos para realizar la limpieza no son específicos ya que no detallan el desmontaje de las partes de difícil acceso para la limpieza, no se detalla el nombre de los detergentes utilizados*

con su respectiva concentración de uso, por otra parte no cuentan con un detalle del proceso de como lavar la parte interior de las mangueras de transferencia así como la indicación de que los equipos deben secarse tan pronto como finaliza el lavado, lo cual pone en riesgo de una posible contaminación microbiológica e inestabilidad de algunas formulaciones ya que no se hace una verificación que garantice que los equipos se encuentren libres de residuos de los desinfectantes. – En cuanto a las áreas de microbiología no se cuenta con una incubadora para la prueba de Recuento de Hongos y Levaduras, ya que para realizar dicha prueba las placas con incubadas en una caja plástica dentro de un mueble de madera en conjunto con los medios de cultivo deshidratados en el área de preparación de medios, no se llevan registros de temperatura de la caja plástica donde se colocan las placas para análisis de hongos y levaduras y una vez la jornada de trabajo finaliza el aire acondicionado del área, es apagado, lo cual no garantiza el almacenamiento de las muestras a una temperatura entre 20-25°C requerido para la incubación de hongos y levaduras. –La inyección del aire al área de siembra microbiológica es a un flujo muy bajo y no cuenta con ninguna barrera que impida el ingreso de contaminantes, así también no cuentan con la calificación de los equipos y el autoclave que se utiliza para la esterilización del material limpio es también utilizado para la esterilización del material contaminado. –Las pruebas microbiológicas son efectuadas mediante Petri film, pruebas que no se encuentran validas ni con un estudio que respalde la equivalencia con los métodos oficiales en las condiciones de uso. Por otra parte el área de siembra, a pesar que el certificado de verificación de la cabina de bioseguridad, declara que presenta clase ISO 5, no se han evidenciado monitoreos de ningún tipo tanto dentro como fuera de la misma. –Aunque se cuenta con un área para el almacenamiento de gránulos, los productos con dicha condición no se resguardan en dicha área, así mismo no se tiene definido mediante un estudio cuanto es el tiempo máximo que un producto a granel puede permanecer en dicha área sin que sus características de calidad sean afectadas. –Las áreas de fabricación de medicamentos no son exclusivas, ya que son destinadas a la fabricación de Producto Cosméticos y Medicamentos Naturales, no cuentan con la validación de los procesos de limpieza y producción, que permita garantizar que dichos productos puedan ser fabricados en las mismas áreas por campaña. –El área de dispensando de materias primas no cuenta con un sistema de aire independiente, ni con los registros periódicos de los diferenciales de presión, ni dispositivos para la extracción puntual de polvos; por otra parte algunas materia primas para la fabricación de medicamentos, como la vitamina B12, son pesadas en el área de Control de Calidad, área que no cuenta con las condiciones adecuadas para efectuar dicho proceso”.

En ese sentido concluye que: *“Es importante hacer mención que Laboratorios Razel debe poner en marcha un plan de acción correctivo para superar todas las observaciones encontradas relacionadas con la contaminación microbiológica e inestabilidad de los productos que fabrica, así como auditorias de seguimiento que permitan corroborar el cumplimiento y el seguimiento que dicho laboratorio pueda estar implementando con el afán de mejorar todo lo relacionado a lo antes detallado”.*

VI. Se tiene por recibida en fecha veinticuatro de agosto del presente año, opinión técnica suscrita por el Jefe Interino de la *Unidad de Registro y Visado* de esta Dirección, por medio de la cual realizó las siguientes consideraciones: *“1. Por medio de nuestro laboratorio se pudo verificar la presencia de pequeños Cristales en forma de aguja en la solución oral del producto en los lotes 0915400 y 0115002 los cuales no se estableció su origen o composición, sin embargo al revisar la literatura presentada buscando la causa raíz de la precipitación en forma de cristales se establece que los extractos vegetales utilizados son de carácter hidroalcolico los cuales “ tienden a depositar sedimentos, se pueden dejar en reposo por un tiempo y luego filtrarse o se puede decantar la porción transparente siempre que el líquido transparente resultante cumpla con las normas de la farmacopea” (565) Farmacopea de los Estados Unidos USP 30 , 2. También los extractos vegetales adicionalmente solubles en su mensturo y solubles en agua pueden con el tiempo presentar cierta insolubilidad (Juan Manuel Noriega-Curso de Farmacia Galénica México 1941), lo cual también es declarado en las fichas técnicas de los proveedores de los extractos vegetales 3. La Farmacia Practica de Remington en su traducción al español de la X edición en inglés 1953 en el capítulo XXXIX se establece **incompatibilidades** “La dilución de extractos fluidos con líquidos acuosos invariablemente ocasionan precipitación cuando menos de una parte de la materia extractiva. El que los líquidos hidroalcolicos originen esta separación depende de la proporción de alcohol que contengan. Sucede a menudo que la sustancia separada es de tal naturaleza que se la puede distribuir uniformemente por toda la mezcla mediante la agitación y en ese caso no es necesario hacer ninguna corrección a la precipitación “ anexo publicación 4. Los productos que presentaron los cristales estaban ya en el mercado en las farmacias CEFAFA y la BUENA por lo que se debe considerar el efecto del Almacenamiento en dichos establecimientos ya que al tener otros lotes analizados por el Laboratorio de esta Dirección procedentes del laboratorio fabricante RAZEL lotes 0815363 FAB 08/2015 YVEN 08/18 los cuales no presentaban esta característica y se describen como “ Liquido color café oscuro , libre de partículas extrañas visibles “ 5. Se recomienda colocar una leyenda en el etiquetado por la naturaleza del producto que indique que el producto puede presentar residuo o partículas lo cual*

no afecta la calidad del producto y que debe de agitarse antes de usarse (a pesar de ser una solución oral) o leyenda similar". 6. Los lotes que presentan la formación de cristales deberá de consignarse en el laboratorio para que se ordene su destrucción, la cual debe de ser verificada por el mecanismo que esta Dirección establezca y se deberá de realizar un monitoreo sobre los futuros lotes a producir para garantizar que el defecto de calidad no se vuelva a presentar 7. La vida útil del producto deberá mantenerse a 24 meses mientras no se presenten estudios de estabilidad que aprueben un periodo de caducidad mayor [...]"

VII. Se tiene por recibido el memorándum de fecha cinco de septiembre del presente año, marcado con la referencia UIF/308-2016, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, por medio del cual brindó respuesta a memorándum con referencia SEIPS/0279-2016, en el que se requirió informe en relación a los hallazgos documentados en *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*; al respecto, informó lo siguiente:

"- La auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura en Laboratorios Razel fue desarrollada en fechas del 30 de noviembre al 04 de diciembre del 2015, en donde se ejecutó una auditoria de tipo completa, de la misma surgieron 34 No conformidades, de ellas 18 críticos, 15 mayores y 1 menor, mismas que fueron verificadas en auditoria de seguimiento. - En fechas del 25 al 27 de mayo de 2016 se realizó la auditoria de seguimiento y a la vez se desarrolló el oficio de Referencia SEIPS/001-PAS-2016, de acuerdo a las diligencias ordenadas por la Secretaria de instrucción de Procedimientos Sancionatorios, en la que se ordenó la realización de Auditoria de Buenas Prácticas de Manufactura en conjunto con Técnicos del área de Microbiología de la Dirección Nacional de Medicamentos, haciendo énfasis en la fabricación de los productos Glutavit Gin Gin Solución Oral , 15 mL y Venotónico-Wegerich Capsula; ambos procedimientos, auditoria de seguimiento más la auditoria derivada del oficio fueron desarrolladas, obteniendo de la auditoria de seguimiento el no cumplimiento de 4 puntos críticos y 3 mayores, en relación a la ejecución del oficio se derivó un listado de observaciones que fueron discutidas con el personal responsable del laboratorio, de las observaciones que surgieron del oficio, posteriormente fueron remitidas a la Unidad de Inspección y Fiscalización mediante el memorándum DNM.LMb-060516-023 por el Laboratorio de Microbiología en dicho documento se detallaron las observaciones de manera puntual para cada uno de los dos productos objeto de la verificación, haciendo la aclaración que éstas no fueron dejadas escritas como no conformidades, debido a que la visita no tenía como objetivo buscar más No conformidades, sino más bien verificar el grado de cumplimiento de las observaciones realizadas en la última auditoría (de fechas del 30 de noviembre al 04 de diciembre del año 2015), por lo que durante el seguimiento se verifico el grado

de avance de las 34 No Conformidades (NC) que habían sido dejadas, teniendo que de las 34 NC habían sido subsanadas un total 27 (14 Críticas, 12 Mayores y 1 Menor) quedando pendiente de subsanar un total de 7 No Conformidades (4 Críticas y 3 Mayores). - En fecha 15 de julio del 2016 se realizó la segunda auditoria de seguimiento en donde se verificó el cumplimiento de las No Conformidades, se verifico la superación de las no conformidades críticas, logrando con ello la certificación en base al informe 32 de la OMS. **Por lo anterior se concluye que Laboratorios Razel ha superado las observaciones críticas y las oportunidades de mejora de microbiología. Se realizará seguimiento de las no conformidades mayores que son producto de las auditorías realizadas y se informara oportunamente.-"** (el resaltado es propio).

VIII. El presente procedimiento administrativo sancionador registrado bajo la referencia SEIPS/001-PAS-2016, se instruyó en atención a aviso recibido en la *Unidad de Acceso a la Información Pública* de esta Dirección, en aplicación del artículo 85 de la Ley de Medicamentos –en adelante LM–, según consta en resolución de las doce horas con veintiocho minutos del día uno de febrero del presente año, en contra de *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, titular del establecimiento *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*, con número de registro de funcionamiento 528, por la supuesta comisión de las infracciones tipificadas en el artículo 79 letras d), n), q) y v) de la LM, consistentes en *modificar por parte del titular, sin autorización previa cualquiera de las condiciones de autorización del medicamento; no cumplir en la fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos, con los controles de calidad determinados por la Dirección; distribuir o conservar los medicamentos sin observar las condiciones exigidas, así como poner a la venta medicamentos alterados, donados, en malas condiciones o, con fecha de vencimiento caducada; e, incumplir con las buenas prácticas de manufactura, almacenamiento y transporte regulados en los artículo 39 de esta Ley.*

Leídos los autos y considerando:

IX. Por medio de memorándum UAIP/026-2016, de fecha veintiuno de enero del presente año, la Oficial de Información de la *Unidad de Acceso a la Información Pública* de esta Dirección, remitió a la *Unidad Jurídica* un aviso recibido en relación al producto GLUTAVIT GIN GIN, fabricado por *Laboratorios RAZEL*, a fin de que realizara un análisis del mismo.

X. Por medio de memorándum UJ/55-2016, de fecha veintidós de enero del presente año, el Jefe de la *Unidad Jurídica* de esta Dirección, informó que los hechos relatados cumplían con los requisitos mínimos necesarios de un aviso, los cuales permitían individualizar al presunto infractor, y que de la lectura del mismo se identifican posibles infracciones tipificadas

en la LM, en ese sentido concluyó que: *“previo a continuar con el procedimiento correspondiente, resulta **PROCEDENTE** que la Unidad de Acceso a la Información Pública solicite que la administrada informante proporcione información adicional sobre el establecimiento farmacéutico en el cual adquirió el producto en referencia, y presente a esta Dirección la factura de compra, así como también los productos objeto del aviso a fin de que puedan ser analizados por el Laboratorio de Control de Calidad de esta Sede Administrativa, y constatar la posible presencia de partículas que no correspondan a la formulación de dicho producto”*.

XI. Por medio de memorándum UAIP/040-2016, de fecha veintisiete de enero del presente año, la Oficial de Información de la *Unidad de Acceso a la Información Pública* de esta Dirección, remitió a la *Unidad Jurídica* dos frascos sellados del producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral y copia del ticket de compra, presentados por la denunciante.

XII. Por medio de memorándum UJ/69-2016, de fecha veintidós de enero del presente año, el Jefe de la *Unidad Jurídica* de esta Dirección, recomendó que: *“resulta **PROCEDENTE** que los productos presentados por la administrada, siendo estos: dos frascos sellados del producto GLUTAVIT, Solución Oral, 15ml, de Laboratorios Farmacéuticos RAZEL, El Salvador, con Número de Lote 0915400, con fecha de fabricación 09/2015 y fecha de vencimiento 09/2018, sean analizados por el Laboratorio de Control de Calidad de esta Sede Administrativa, a fin de constatar la posible presencia de partículas que no correspondan a la formulación de dicho producto”*.

XIII. Por medio de memorándum de referencia DNM-DE-008-2016, de fecha 27 de enero del presente año, se ordenó al *Laboratorio de Control de Calidad en el Pre y post Registro de Medicamentos* de esta Autoridad Reguladora, que realizara el análisis correspondiente a los dos frascos sellados del producto GLUTAVIT, Solución Oral, 15ml, de Laboratorios Farmacéuticos RAZEL, El Salvador, con número de Lote 0915400, con fecha de fabricación 09/2015 y fecha de vencimiento 09/2018, a fin de constatar presuntas irregularidades en el contenido de los mismos.

XIV. Por medio de memorándum con referencia DNM.L-010216-049, de fecha uno de febrero del presente año, suscrito por la jefa de la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos*, remitió informe en el que hizo constar que: *“CONFIRMAMOS la presencia abundantes de partículas extrañas de color blanquecino en el producto, las cuales tienen aspecto de CRISTALES en forma agujas agrupados racimos. La presencia de estas partículas son CRÍTICAS, porque constituyen un peligro al ser ingeridos. Por lo anterior el producto GLUTAVIT SOLUCION ORAL, Lote 0915400, Fabricado: 09/2015, vence: 09/2018, NO ES APTO PARA SU CONSUMO”*.

XV. Por medio de auto de las doce horas con veintiocho minutos del día uno de febrero del presente año, se emplazó a *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, en su calidad de titular del establecimiento denominado *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*, para que dentro del plazo de cinco días hábiles, ejerciera su derecho de audiencia y defensa sobre las infracciones administrativas atribuidas en su contra, de acuerdo a lo dispuesto en el artículo 88 de la LM.

Asimismo, en el auto *supra* relacionado, se decretó medida precautoria, de conformidad al artículo 74 letra de la LM, en el sentido de ordenar la suspensión temporal del uso y comercialización del producto *GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral, 15 mL*, con número de registro sanitario F cero uno cuatro ocho uno uno cero cinco dos cero uno uno, elaborado y distribuido por *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*, cuya titularidad corresponde a *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, por existir posible riesgo para la seguridad sanitaria de la población. Finalmente, se ordenó a la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, verificar el cumplimiento de verificar las Buenas Prácticas de Manufactura y Almacenamiento, aplicadas al producto *GLUTAVIT, Solución Oral, 15 mL*, en las instalaciones del fabricante *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*.

XVI. Por medio de memorándum con referencia UIF/0016-2016, de fecha tres de febrero del presente año, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección se informó que, en cumplimiento a lo ordenado auto de las doce horas con veintiocho minutos del día uno de febrero del presente año, se realizaron las siguientes acciones: “1- *El día lunes 1 de Febrero de 2016 se realizó auditoría de Buenas Prácticas de almacenamiento y se procedió a sellar el producto encontrado en las farmacias CEFAPA.* 2- *El día martes 2 de febrero de 2016 se procedió a realizar muestreo del producto **Glutavit Gin Gin** lotes 0915400 y 0815363 en el Laboratorio RAZEL y se remiten este día 3 de febrero con el estándar y certificado de análisis a laboratorio de control de calidad de la DNM para su respectivo análisis.* 3- *El mismo martes 2 de febrero de 2016 se procede a realizar inspección de Buenas Prácticas de Manufactura del producto en Laboratorios RAZEL en donde se realizó trazabilidad del producto **Glutavit Gin Gin** Solución Oral, con número de lote cero nueve uno cinco cuatro cero cero, en presentación de caja conteniendo quince frascos bebibles por quince mililitros número de registro, F 014811052011, y fecha de vencimiento en septiembre del año 2018, fabricado y distribuido por laboratorios Razel. [...] Se constató que dicho lote es el último fabricado y que no cuenta con la existencia del lote cero nueve uno cinco tres siete tres, que según reporte fue el que anteriormente se fabricó por el Laboratorio, se hace mención que en el empaque primario y secundario de dicho producto el*

número de lote que aparece es cero ocho uno cinco tres seis tres, por lo que se anexa carta aclaratoria por parte del laboratorio; así también se hace mención que el estudio de estabilidad a tiempo real del producto **Glutavit Gin Gin**, no se encuentra terminado y los resultados evidenciados se mantienen conformes con las especificaciones”.

XVII. Por medio de memorándum con referencia DNM.L050216-060, de fecha cinco de febrero del presente año, suscrito por la Jefa de la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos* de esta Dirección, informó que según informe de análisis microbiológico realizado al producto VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas, con número de registro N cero cero uno cero cero cinco cero tres dos uno cinco, fabricado por *Laboratorio Farmacéutico RAZEL* y distribuido por *Droguería WEGERICH*: “el resultado de la prueba para *RECUESTO TOTAL DE HONGOS Y LEVADURAS* fue de **4,200UFC/g sobrepasando los límites permisibles para un producto natural**, según USP 38 para ingredientes y productos Botánicos es ≤ 1000 CFU/g y también las especificaciones del fabricante ≤ 100 CFU/g. Adjunto copia informe número 25532 de Laboratorio externo Certificado USAM. Por lo anterior declaramos que el producto *VENOTONIC-WEGERICH CAPSULAS* Lote: 0615285, Fab.06/2015, vence: 06/2017, es **NO CONFORME** a las especificaciones MICROBIOLÓGICAS contenido de Hongos y Levaduras declaradas por el fabricante y las requeridas para un producto con ingredientes botánicos secos o en polvo; no puede ser ingerido en estas condiciones”.

XVIII. Por medio de escrito de fecha cinco de febrero de este año, suscrito por técnicos especialistas de la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos*, remitieron los resultados del *Análisis Físico de Producto*: “*GLUTAVIT GIN GIN SOLUCIÓN ORAL*”, en los cuales se evidenció lo siguiente: **a)** Que en la descripción del producto presentado por la ciudadana denunciante, correspondiente al lote cero nueve uno cinco cuatro cero cero, se observa: “*Líquido, color café oscuro, con abundantes cristales agrupados en forma de racimos*”. **b)** Que en la descripción del producto, decomisado en *LABORATORIOS RAZEL*, correspondiente al lote cero ocho uno cinco tres seis tres, se observa: “*líquido, color café oscuro, libre de partículas extrañas visibles*”. **c)** Que en la descripción del producto, decomisado en *LABORATORIOS RAZEL*, correspondiente al lote cero nueve uno cinco cuatro cero cero, se observa: “*líquido, color café oscuro, libre de partículas extrañas visibles*”. **d)** Que en la descripción del producto, decomisado en el establecimiento denominado *FARMACIA CEFAFA SUCURSAL METROSUR*, correspondiente al lote cero nueve uno cinco cuatro cero cero, se observa: “*Líquido, color café oscuro, con pequeñas partículas en suspensión que al observarlas al microscopio se aprecian pequeños cristales en forma de aguja*”. **e)** Que en la descripción del producto, decomisado en el

establecimiento denominado *FARMACIA LA BUENA NÚMERO 37*, correspondiente al lote cero uno uno cinco cero cero dos, se observa: “*Líquido, color café oscuro, con pequeñas partículas en suspensión que al observarlas al microscopio se aprecian cristales en forma de aguja agrupadas en forma de racimos*”. **f)** Que en la descripción del producto, decomisado en el establecimiento denominado *FARMACIA CEFAFA MATRIZ*, correspondiente al lote cero nueve uno cinco cuatro cero cero, se observa: “*Líquido, color café oscuro, con pequeñas partículas en suspensión que al observarlas al microscopio se aprecian pequeños cristales en forma de aguja*”.

XIX. Por medio de escrito de fecha ocho de febrero del presente año, suscrito por la Licenciada SARA ELIZABETH MARTÍNEZ MARTÍNEZ, en su calidad de *Apoderada General Judicial de Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, propietaria de *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*, solicitó: “*a) Admita este escrito b) Me tenga por parte en el carácter que comparezco c) Se fije día y hora para realizar confrontación de la siguiente documentación: Orden maestra, orden de producción, controles de calidad de materias, primas utilizadas, controles realizados durante el proceso , rendimientos, certificados de análisis físico químicos y microbiológicos de producto terminado, condiciones de almacenaje, control de la distribución total del lote del producto en caso de cualquier queja o reclamo que se genere, toda esta documentación se puso ya una vez a disposición de los inspectores de la Unidad de Inspección y fiscalización de la Dirección Nacional de Medicamentos para su verificación y se ofrece como prueba y se presentarán tanto originales como copias para que sean confrontados, por lo que se pide para evitar cualquier apreciación subjetiva durante el trámite de este procedimiento administrativo sancionar. d) Se realice análisis para identificar los cristales pudiendo ser infrarrojo o punto de fusión, a fin de determinar su origen y peligrosidad. Por lo que se solicita al Laboratorio de la DNM realizar dicho análisis; caso contrario la DNM indique por lo menos tres laboratorios en los cuales se podría llevar a cabo esta diligencia, el objetivo de que esta Dirección proporcione los nombres, es para evitar apreciaciones subjetivas durante el proceso*”.

XX. Por medio de memorándum con referencia UIF/0020-2016, de fecha ocho de febrero del presente año, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, se informó que: “*1- El 3 de febrero de 2016 se realizó muestreo del producto sellado en la Farmacia CEFAFA Sucursal Metro sur y se envió a laboratorio de Control de calidad de la DNM para que realicen el análisis correspondiente. 2- El 4 de febrero de 2016 se realizó muestreo del producto **GLUTAVIT GIN GIN**, lote 0115002, con fecha de vencimiento 01/2018 y se envió a laboratorio de Control de calidad de la DNM para que realicen el análisis correspondiente. 3- Se realiza inspección para verificación de cumplimiento de Buenas Practicas de Almacenamiento,*

Transporte y Distribución en la Bodega General 1 de "Farmacia CEFafa Matriz" [...] Se anexan los Informes, Actas levantadas y anexos al momento de las inspecciones".

XXI. Por medio de memorándum con referencia DNM.L120216-075, de fecha doce de febrero del presente año, suscrito por la Jefa de la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos* de esta Dirección, mediante el cual informó que: *"Referente a su consulta sobre escrito presentado por personeros de Grupo RAZEL, me permito informar que la causa que activo este proceso de alerta fue originado por una DENUNCIA CIUDADANA, que describió el suceso: "Que al ingerir el producto GLUTA VIT GINGIN Solución Oral le produjo en su boca heridas, y observo especie de vidrio en el fondo del frasco". Para nuestra evaluación y verificación recibimos adjuntos a SEIPS/01-PAS-2016, dos frascos sellados remitidos por la denunciante los cuales presentaban lo descrito en la denunciante y ante el análisis macro y microscópico la evidencia de cristales se confirma. Resultado CRITICO. Ante tal evidencia consideramos que NO requiere esperar los resultados de pruebas que requieren Mayor tiempo para la obtención de sus resultados, ante la evidencia y por criterio de riesgo, se activa de inmediato alerta sanitaria y las medidas ya conocidas a la fecha. Los hallazgos en el producto GLUTA VIT GIN GIN Solución Oral Lotes: 0915400 y 0115002 NO SON APTOS PARA SU CONSUMO. Me permito aclarar, desde el punto de vista técnico: Un análisis infrarrojo permite determinar la presencia de grupos químicos funcionales de una matriz analizada, comparada con estándar de referencia y la determinación de punto de fusión es una prueba confirmativa en una sustancia química conocida, que de igual manera requiere estándar de la sustancia que se investiga, para este producto los cristales no se conoce su naturaleza, causa que los origino. No es idóneo para emitir una alerta sanitaria. Referente a que se indique el nombre de tres laboratorios en los que podría realizarse el referido análisis, hemos consultado a los externos acreditados y autorizados por DNM, que analizan medicamentos, nos informan no tienen este equipo Infrarrojo. Partiendo que toda forma farmacéutica elaborado como SOLUCION, tiene entre sus características ser homogénea, libre de partículas extrañas, este requerimiento no se cumple en las muestras del producto muestreado y analizado. Consideramos que es responsabilidad del Laboratorio Fabricante iniciar una investigación e implementar acciones correctivas sobre el origen de este fenómeno y reportar a la DNM la causa del comportamiento de su producto, así como las acciones que ejecute e implemente para aclarar y evidenciar la corrección el suceso."*

XXII. Por medio de memorándum con referencia UIF/0039-2016, de fecha veintiséis de febrero del presente año, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta

Dirección, informó que *“se realizó la verificación del retiro del mercado del producto Glutavit Gin Gin Lote 0915400, en las instalaciones de Laboratorio Farmacéutico Razel”*.

XXIII. Por medio de memorándum con referencia UIF/0044-2016, de fecha veintinueve de febrero del presente año, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, remitió: *“[...] copia de informe presentado por Grupo Razel, S.A. de C.V.; en donde, se le da seguimiento a la alerta sanitaria del producto **Glutavit Gin Gin con número de Lote-0915400”**”*.

XXIV. Por medio de memorándum con referencia DNM.L-290216-100, de fecha veintinueve de febrero del presente año, suscrito por la Jefa de la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos* de esta Dirección, en síntesis informó que: *“c) Las muestras incautadas fueron remitidas a análisis microbiológico, ya que en los lotes encontrados en diferentes lugares se observan partículas similares a la que se observa en muestra de la denuncia y otras partículas en forma de filamentos, con cristales, también por que el análisis microbiológico es una prueba requerida a preparaciones farmacéuticas en solución [...]. Los resultados reportados para estos lotes evaluados se consideran CONFORMES, dentro de los límites establecidos para una solución oral: Recuento total de Bacterias Aerobias, Hogos y Levaduras, AUSENCIA de E. coli, Samonella sp, Pseudomona aeruginosa y St. aureus. d) El producto rotula fecha de expiración: 3 años, que NO ES CONFORME al periodo de vida útil autorizado, según expediente de registro y no hay constancia de tramite posterior el expediente. Por lo anterior, manifestamos que el producto GLUTAVIT GIN GIN SOLUCION ORAL con número de registro sanitario F014811052011 presenta **INESTABILIDAD en su formulación**, con estas condiciones no puede ser ingerido. También fue comercializado con un **tiempo de vida útil (fecha de expiración), mayor a la Autorizada, NO CONFORME”**. Acecho asecho,*

XXV. Por medio de auto de las catorce horas con tres minutos del día uno de marzo del presente año, se amplió la calificación jurídica imputada a *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, motivada por el presunto incumplimiento de los controles de calidad determinados por esta Dirección en la fabricación de medicamentos, infracción tipificada en el artículo 79 letra n) de la LM. Concretamente se trató del producto VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas, el cual sobrepasó los límites de tolerancia en el recuento total de hongos y levaduras. Se decretaron medidas precautorias en el sentido de ordenar la suspensión temporal del uso y comercialización del producto VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas, elaborado por *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*, propiedad de *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*. Así mismo, se ordenó, en pieza separada, el inicio del expediente administrativo sancionador en

contra del *CENTRO FARMACÉUTICO DE LA FUERZA ARMADA*, en su calidad de titular de los establecimientos denominados *FARMACIA CEFAFA BESM*, con número de inscripción dos cero uno cero, por la presunta comisión de la infracción establecida en el artículo 79 letra v); *FARMACIA CEFAFA MATRIZ*, con número de registro sanitario dos ocho tres seis, por la presunta comisión de las infracciones establecidas en el artículo 79 letras l) y v); y *FARMACIA CEFAFA SUCURSAL BLOOM*, con número de inscripción dos seis dos cuatro, por la presunta comisión de las infracciones establecidas en el artículo 79 letra f) y v), todas las disposiciones de la LM.

XXVI. Por medio de escrito de fecha siete de marzo del presente año, suscrito por la Licenciada *MARÍA ANNA GERTRUD ISAAC DE CARRILLO*, en su calidad de Titular y Profesional Responsable del producto natural medicinal VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas, con número de registro sanitario N CERO CERO UNO CERO CERO CINCO CERO TRES DOS CERO UNO CINCO, solicitó que: *“Se realice un reanálisis o segundo análisis microbiológico en un laboratorio diferente, de acuerdo a Art. 47 de la Ley de Medicamentos, después de un nuevo muestreo del mismo lote, debido a que en la visita de muestreo, los inspectores únicamente tomaron UN frasco de producto, muestra que ya ha sido utilizada para el análisis físico-químico y por tanto ya no podrá ser usada para un análisis microbiológico. A pesar de que ninguna unidad de la cantidad de lote que los inspectores sellaron con cinta adhesiva en caja de cartón corrugado ha sido extraída, para mayor confianza sugiero utilizar la contramuestra embalada en un sobre de manila con su respectiva hoja de identificación”*.

XXVII. En fecha ocho de marzo del presente años, se tuvo por presentada, por parte de personeros de *Grupo Razel, Sociedad Anónima de Capital Variable*, la prueba documental consistente en: a) orden maestra; b) orden de producción; c) controles de calidad de materias primas utilizadas; d) controles realizados durante el proceso; e) rendimientos; f) certificados de análisis físico, químicos y microbiológicos de producto terminado; g) condiciones de almacenaje; h) control de la distribución total del lote del producto en caso de cualquier queja o reclamo que se genere; los precitados documentos fueron confrontados con sus originales, en fecha ocho de marzo del presente año.

XXVIII. Por medio de memorándum referencia UIF/0050-2016, de fecha nueve de marzo del presente año, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Autoridad Reguladora, informó sobre la suspensión temporal del uso y comercialización del producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral y la suspensión temporal de la comercialización del producto VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas.

XXIX. Por medio memorándum referencia UIF/0052-2016, de fecha nueve de marzo del presente año, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Autoridad Reguladora, informó que: *“se procedió a levantar inventario del producto GLUTAVIT, solución oral, 15 ml, fabricado por Laboratorios Farmacéuticos RAZEL, con número de registro, F 014811052011, número de lote 0915400, y fecha de vencimiento en septiembre del año 2018 en existencia con el objeto de verificar que el inventario que nos proporcionaron donde especifica las cantidades retiradas del mercado coincidieran con el producto en físico para dejarlo sellado e inmovilizado en su totalidad”.*

XXX. Por medio de escrito recibido en fecha once de marzo del presente año, suscrito por la Licenciada REGINA ÁLVAREZ DE ZELAYA, en su calidad de Representante Legal de Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable, por medio del cual solicitó –en relación al producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral– que: *“se reconsidere la situación planteada con los elementos aquí proporcionados, aclarando que este producto es comercializado desde finales del 2011 y nunca hemos tenido algún tipo de queja o reclamo sobre su calidad, seguridad y eficacia hasta la denuncia surgida, por falta de información orientativa al consumidor en el empaque del producto”.*

Respecto al producto VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas, solicitó: *“1- La realización de un nuevo análisis en el mismo Lote (L- 0615285) Del Producto VENOTONICO WEGERICH en un tercer laboratorio que la Dirección Nacional de medicamentos seleccione, en donde se pueda realizarse la prueba microbiológica Recuento total de Hongos y levaduras 2- Se realice el muestreo de acuerdo que lo establecido en el RTCA 11.03.56:09 Productos Farmacéuticos Productos Naturales medicinales para uso humano verificación de la calidad para cápsulas de gelatina dura y blanda. 3- Que sea solicitada la documentación de respaldo de la realización del análisis (manejo de muestra, tratamiento de resultados, etc.) del laboratorio que lo realice, con el propósito de respaldar, garantizar y transparentar la confiabilidad que se obtengan”.*

Finalmente, se tuvo por presentada la siguiente prueba documental: a) Fichas técnicas de un fabricante de extractos fluidos; b) Copia de página USP 30 Apartado sobre Extractos Botánicos; c) Copia de páginas del libro “Farmacia Galénica”, de Juan Manuel Osorio; d) Empaque de Suplementos Nutricionales con forma farmacéutica Solución Oral, con nota especial; e) Copia de solicitud post registro del Glutavit Gin Gin, para incluir leyenda; f) Copia de inscripción de Contrato de Maquila entre Grupo Razel y la Licenciada Marianne de Carrillo; g) Copia de Certificados de Análisis de Materias Primas usadas en el producto Venotónico Wegerich; h) Copia de certificado de Análisis Físico Químico y Microbiológico del producto

Venotónico Wegerich, emitido por Laboratorios Razel; i) Copia de Certificados de Análisis efectuados por LECC del Venotónico Wegerich; j) Notificación de la Unidad de Registros, informe de muestreo, acta de muestreo del producto Venotónico Wegerich; k) Certificado de reanálisis por parte del fabricante; y, l) Certificado de reanálisis por parte de LECC.

XXXI. Por medio de escrito recibido en fecha once de marzo del presente año, suscrito por la Licenciada SARA ELIZABETH MARTÍNEZ MARTÍNEZ, de generales conocidas en el presente expediente, ofreció la siguiente prueba: *“Para el producto GLUTAVIT GIN GIN se realicen pruebas de identificación para determinar la supuesta peligrosidad del producto. Se considera que la prueba es pertinente y necesaria. a) Copia Certificada del formulario de cambios post-registro de productos farmacéuticos del producto GLUTAVIT GIN- GIN SOLUCIÓN ORAL, con fecha de presentación a la DNM 25 de enero de 2016. b) Copia certificada de Informe de Análisis de la muestra EXTRACTO SECO DE GINKGO BILOBA, emitido por el Laboratorio Especializado en Control de Calidad LECC, con fecha de emisión 03 de marzo de 2015. c) Copia certificada de Informe de Análisis de la muestra EXTRACTO SECO DE AESCOLUM HIPPOCASTANUM, CASTAÑA DE INDIAS, emitido por el Laboratorio Especializado en Control de Calidad LECC, con fecha de emisión 10 de octubre de 2014. d) Copia certificada de Informe de Análisis de la muestra VENOTONICO WEGERICH, emitido por el Laboratorio Especializado en Control de Calidad LECC, con fecha de emisión 01 de marzo de 2016. e) Copia certificada de Informe de Análisis de Producto Terminado No. de Análisis REA 003/16 del producto VENOTONICO, emitido por el Departamento de Control de Calidad del Laboratorio Razel el día 19 de febrero de 2016. f) Copia certificada de Informe de Análisis de la muestra VENOTONICO-WEGERICH, emitido por el Laboratorio Especializado en Control de Calidad LECC, con fecha de emisión 10 de agosto de 2015. g) Copia certificada de Informe de Análisis de la muestra VENOTONICO WEGERICH, emitido por el Laboratorio Especializado en Control de Calidad LECC, con fecha de emisión 01 de marzo de 2016. e) Copia certificada de Informe de Análisis de producto terminado No. de Análisis CCP 303/15 del producto VENOTONICO-WEGERICH, emitido por el Departamento de Control de Calidad del Laboratorio Razel el día 17 de julio de 2015. 2) Se tome en cuenta la solicitud post registro presentada por mi poderdante el 25 de enero del 2016, ya relacionada de las cual se anexa copia certificada. 3) Para el producto VENOTONICO –WEGERICH se solicita que mi poderdante tenga acceso a una copia y pueda confrontar con el original del procedimiento del manejo de resultado fuera de especificación. 4) Se ordene un nuevo análisis físico – químicos y microbiológico por un laboratorio diferente a los ya utilizados, utilizando nueva muestra del mismo lote muestras que han tenido un manejo de conformidad lo establecen los protocolos el RTCA correspondientes.*

En línea con lo anterior, solicitó: *“a) Admita este escrito. b) Se anexe la prueba documental presentada y se autorice realizar la prueba solicitada. c) Se concluya para el GLUTAVIT GIN GIN que con la prueba hasta ahorita desplegada y obtenida por la DNM no existe robustez para determinar que el producto no es apto para el consumo humano o que es peligrosa su ingesta, por lo tanto las medidas precautorias deben revocarse, analizar la solicitud post registro y permitir que el producto pueda seguir comercializándose. d) Para el producto VENOTONICO –WEGERICH se autorice la prueba solicitada y se tenga por presentada y agregada la prueba documental y una vez demostrado que el producto cumple con los requerimientos para ser comercializados, se deduzcan responsabilidad por el perjuicio económico que mi poderdante y la propietaria del producto han sufrido. e) Se continúe el trámite correspondiente [...]”.*

XXXII. Por medio de memorándum con referencia DNM.L-080316-110, de fecha quince de marzo del presente año, suscrito por la Jefa de la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos* de esta Dirección, informó que: *“[...] PROCEDE la realización de un segundo análisis, bajo las condiciones siguientes: 1-Que la Unidad de Inspección y Fiscalización ejecute Inspección al Laboratorio RAZEL, Fabricante del producto, del área donde ejecuta los análisis microbiológicos, Bodegas de materia prima, la cual deberá ejecutarse en compañía de Técnicos especialista de Laboratorio de Microbiología de la DNM. 2-El segundo muestreo del producto en Distribuidora Wegerich, deberá realizarse, de con énfasis en condiciones de almacenamiento y bodega de materia Prima. 3-El análisis será remitido por la DNM a un tercer Laboratorio Acreditado y autorizado por la DNM, los costos del análisis serán subsanados por el titular solicitante del segundo análisis”.*

XXXIII. Por medio de auto de las diez horas con treinta y seis minutos del día cinco de abril del presente año, se declaró ha lugar lo pedido en los escritos presentados por las Licenciadas MARÍA ANNA GERTRUD ISAAC DE CARRILLO, de fecha siete de marzo del presente año; REGINA ÁLVAREZ DE ZELAYA, de fecha ocho de marzo del presente año; y, SARA ELIZABETH MARTÍNEZ MARTÍNEZ, de fecha diez de marzo del presente año, consistente en nuevo análisis microbiológico del producto VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas. Se declaró no ha lugar la solicitud de análisis físico y químico del producto VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas, así como la solicitud de revocatoria de la medida precautoria adoptada en relación al producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral, planteada por la Licenciada SARA ELIZABETH MARTÍNEZ MARTÍNEZ. Se ordenó al *Asesor Técnico* de la *Dirección Ejecutiva* de esta Autoridad Reguladora que emitiera opinión técnica sobre los argumentos expuestos por el sujeto pasivo

de este expediente y se abrió a prueba por el término de ocho días hábiles el presente procedimiento, de acuerdo a lo previsto en el artículo 90 de la LM.

XXXIV. Por medio de escrito de fecha veintiuno de abril del presente año, suscrito por la Licenciada SARA ELIZABETH MARTÍNEZ MARTÍNEZ, de generales conocidas en el presente expediente de mérito, solicitó: *“1. Admita el presente escrito y se tenga por contestada la audiencia conferida. 2. Tenga por ratificada para el producto GLUTAVIT GIN GIN los argumentos expuestos en los escritos de fechas 2 de febrero y 10 de marzo del 2016 y sean admitidos como pruebas. 3. Que tenga por ratificadas y se anexe al expediente la prueba documental aportada en los escritos de fechas 2 de febrero y 10 de marzo del 2016 y sean admitidos como pruebas. 4. Que sean admitidas como prueba de descargo a favor del producto GLUTAVIT GIN GIN, los resultados de las evaluaciones microbiológicas realizadas por la DNM los cuales fueron conformes y los resultados del análisis físico los cuales demuestran que el mal almacenaje puede acelerar la aparición de fenómenos naturales de sedimentación y partículas en estos productos fabricados a partir de extractos naturales botánicos. 5. Se tenga por no probadas las infracciones del art. 79 literales d, n, q, y v, tanto por la prueba documental, técnica y argumentos que constan en el expediente. 6. Se revoquen las medidas precautorias decretadas para el producto GLUTAVIT GIN GIN, en virtud de que las infracciones no han sido fehacientemente comprobadas, tanto en la prueba vertida por mi poderdante, como la realizada por la DNM. 7. Se revoque la activación de la alerta sanitaria, para el producto GLUTAVIT GIN GIN ya que los análisis microbiológicos realizados son conformes y los análisis físicos demuestran inestabilidad propia de estos productos, ya advertida por mi poderdante y oportunamente solicitado su modificación post registro correspondiente. 8. En resolución definitiva y en vista de que los extremos relacionados a las presuntas infracciones cometidas no se han probado, el proceso sancionatorio sea archivado y se extienda certificación a favor de GRUPO RAZEL, S.A. DE C.V. en la cual se aclare que no existen sanciones que imponer. 9. Se siga los trámites correspondiente relacionados al producto VENOTONICO”.*

XXXV. Por medio de escrito de fecha tres de mayo del presente año, suscrito por la Gerente de Aseguramiento de la Calidad del Laboratorio de Control de Calidad de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer, remitió copia certificada de la documentación de respaldo de la realización del análisis número DOS CINCO CINCO TRES DOS, consistente en: *“Solicitud de análisis por parte de la Dirección Nacional de Medicamentos. Solicitud de análisis de nuestro Laboratorio. Crudo de análisis de la realización de límites microbianos. Crudo de análisis de recuento de Enterobacterias. Control de siembra para verificación de blancos de medios de cultivo*

y ambientes. Control de siembras de medios de cultivos para verificación de la esterilidad de los insumos utilizados”. La anterior documentación fue solicitada por esta Dirección, por medio de resolución dictada a las diez horas con treinta y seis minutos del día cinco de abril del presente año.

XXXVI. Se tuvo por recibida la cotización número ESMI 98/ 2016, por medio del cual el *Laboratorio Especialidades Microbiológicas Industriales, Sociedad Anónima de Capital Variable*, remitió a esta Dirección el costo de análisis microbiológico a efectuarse en el producto VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas.

XXXVII. Por medio de auto de las diez horas con dieciocho minutos del día cinco de mayo del presente año, se declaró inadmisibles las solicitudes planteadas por la Licenciada SARA ELIZABETH MARTÍNEZ MARTÍNEZ, en su escrito de fecha diez de marzo del presente año, consistente en la realización de pruebas de identificación para determinar la supuesta peligrosidad del producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral. Se declaró no haber lugar a la solicitud de revocatoria de la medida precautoria adoptada en relación al producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral. Se ordenó a la *Unidad de Inspección y Fiscalización* que, en coordinación con el *Laboratorio de Microbiología* de esta Autoridad Reguladora, auditara las Buenas Prácticas de Manufactura en *Laboratorio Farmacéutico Razel*, propiedad de *Grupo Razel, Sociedad Anónima de Capital Variable*. Finalmente, se ordenó a la *Unidad de Registro y Visado* de esta sede administrativa que rindiera informe técnico sobre el hallazgo documentado en el GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral, consistente en que dicho producto rotula una fecha de expiración –tres años– que no es conforme al periodo de vida útil autorizado según el expediente respectivo, además de que no consta ningún trámite post registro; específicamente, se pidió que se pronunciara sobre la trascendencia que pueda tener dicho hallazgo en la seguridad, calidad y eficacia de la especialidad farmacéutica antes relacionada.

Concluido así el trámite que señala la ley, el presente expediente se encuentra para emitir resolución definitiva, según lo dispuesto en el artículo 91 de la LM.

XXXVIII. Previo a resolver lo que corresponda, resulta necesario hacer algunas consideraciones sobre: las manifestaciones del *ius puniendi* del Estado, específicamente la potestad sancionatoria y el principio de legalidad, como uno de los postulados que rige el ejercicio de dicha facultad por parte de la Dirección Ejecutiva de la Dirección Nacional de Medicamentos (1); la competencia de la Dirección Ejecutiva de la Dirección Nacional de Medicamentos para iniciar, instruir y decidir expedientes sancionatorios (2); la potestad autorizatoria de la Junta de Delegados (3); La suspensión de un trámite autorizatorio con

motivo de la adopción de medidas precautorias (4); la actividad probatoria en el procedimiento administrativo sancionador (5); las reglas legales de distribución de la carga de la prueba en el procedimiento administrativo sancionador (6); y, finalmente, determinar si *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, cometió las infracciones tipificadas en el artículo 79 letras d), n), q) y v) de la LM (7).

1. Sobre el *ius puniendi* del Estado

La Sala de lo Constitucional de la Corte Suprema de Justicia, ha reconocido –*V.gr. en la sentencia de fecha 13-VII-2011, en el amparo 16-2009–*, que el *ius puniendi* del Estado, entendido como la capacidad de ejercer un control social coercitivo ante lo tipificado como *ilícito –esto es, en sentido amplio, las conductas constitutivas de infracciones penales o administrativas que atentan contra bienes o intereses jurídicamente protegidos–*, no sólo se manifiesta mediante el juzgamiento de los delitos e imposición de penas por parte de los tribunales penales, sino también cuando las autoridades administrativas ejercen *potestades sancionadoras*.

En efecto, si bien, de acuerdo a lo establecido en el artículo 14 de la Constitución, corresponde única y exclusivamente al Órgano Judicial la facultad de imponer penas, la autoridad administrativa, amparada en el ejercicio de dicha potestad, puede sancionar “[...] mediante resolución o sentencia y previo el debido proceso las contravenciones a las leyes, reglamentos u ordenanzas [...]”.

Así, esta Dirección tiene la facultad de intervenir punitivamente en la esfera jurídica de las personas jurídicas o naturales, públicas o privadas, que al dedicarse a la investigación y desarrollo, **fabricación**, importación, exportación, **distribución**, transporte, almacenamiento, comercialización, prescripción, dispensación, evaluación e información **de productos farmacéuticos**, insumos médicos y productos cosméticos, que han provocado una lesión o daño en bienes o intereses considerados como fundamentales en la esfera jurídica de la población, siempre que tales comportamientos se encuentren tipificados en la LM como infracciones merecedoras de una sanción (el resaltado es nuestro).

En efecto, la *potestad administrativa sancionadora* de la que está investida esta Dirección, tiene fijados sus fines, postulados y principios rectores a partir de la configuración que de la potestad punitiva realiza la Constitución; de tal forma que la valoración de los hechos e interpretación de las normas que ésta ha de realizar se sujeta, en esencia, a una serie de principios, cuyo respeto legitima la imposición de la sanción. Entre estos postulados pueden mencionarse: el *principio de legalidad, lesividad del bien jurídico, culpabilidad y la garantía de*

prohibición de excesos, entre otros, los cuales, en su conjunto, han sido denominados como el programa penal de la Constitución.

Respecto al *principio de legalidad* en el ámbito del Derecho administrativo sancionador, la Sala de lo Constitucional –*V.gr. en la sentencia de fecha 20-I-2012, en el amparo 47-2009*– sostuvo que este postulado constituye una garantía política del ciudadano, en el sentido de no ser sometido a sanciones que no hayan sido aprobadas previamente, evitando así los abusos de poder. En razón de ello, se exige que la ley establezca en forma precisa las diversas conductas punibles y las sanciones respectivas.

En ese sentido, el mencionado principio tiene implicaciones en el proceso de elaboración y aplicación de la LM en la que se prevén las infracciones cometidas en la medida en que éste impone las siguientes condiciones: *i)* la ley material en la que se regulan tales infracciones debe ser previa al hecho enjuiciado (*lex praevia*); *ii)* debe ser emitida exclusivamente por la Asamblea Legislativa y bajo el carácter de ley formal (*lex scripta*); *iii)* los términos utilizados en la disposición normativa han de ser claros, precisos e inequívocos para el conocimiento de la generalidad, lo cual comprende un mandato de determinación o taxatividad que ha de inspirar la tarea del legislador (*lex certa*); y *iv)* la aplicación de la ley ha de guardar estricta concordancia con lo que en ella se ha plasmado, evitando comprender supuestos que no se enmarcan dentro de su tenor (*lex stricta*).

2. La competencia de la Dirección Ejecutiva de la Dirección Nacional de Medicamentos para iniciar, instruir y decidir expedientes sancionatorios, así como para la adopción de medidas precautorias

A. El *principio de legalidad* debe de entenderse como la conexión entre el Derecho y el despliegue de las actuaciones de la Administración, éste se materializa en la atribución de potestades, cuyo otorgamiento habilita a la Administración a desplegar sus actos; y, en consecuencia, este principio –*en su manifestación de vinculación positiva*– se encuentra recogido en nuestro ordenamiento jurídico con rango constitucional, concretamente en el artículo 86 parte final de la Constitución de la República.

Por lo que, la Administración está sometida a las reglas de derechos, recogidas en la Constitución y en las Leyes. Este principio impone a las autoridades, la obligación de ceñir todas sus decisiones al contenido de las reglas jurídicas preestablecidas y los principios no escritos que conforman el ordenamiento jurídico.

Lo antes expresado, resume el ámbito de competencia de la Administración Pública, la cual solo puede dictar actos en ejercicio de atribuciones previamente conferidas por la Ley, y de esta manera instaurar el nexos ineludible acto-facultad-Ley.

B. En términos muy elementales, la *competencia* puede definirse como la medida de la capacidad de cada órgano y también como el conjunto de funciones y potestades que el ordenamiento jurídico atribuye a cada órgano y que unos y otros están autorizados y obligados a ejercitar.

Al respecto la Sala de lo Constitucional de la Corte Suprema de Justicia –*V.gr. en la sentencia de inconstitucionalidad de referencia 33-37-2000*– ha sostenido que: *“desde el punto de vista técnico jurídico y con carácter orgánico, el concepto de atribución o competencia puede entenderse como la capacidad concreta que tiene un determinado ente estatal, de suerte que al margen de la materia específica asignada no puede desenvolver su actividad; mientras que desde un carácter sistemático, la atribución o competencia consiste en la enumeración de una serie de posibilidades de actuación dadas a un órgano por razón de los asuntos que están atribuidos de un modo específico. Así, una atribución puede identificarse como la acción o actividad inherente que por mandato constitucional o legal desarrolla un órgano estatal o ente público; es decir, los poderes, atribuciones y facultades conferidas para el normal funcionamiento y cumplimiento de una labor”*.

C. El artículo 11 letra g) de la LM sostiene que es atribución de la Dirección Ejecutiva *“imponer las sanciones y multas, a que haya lugar, por las infracciones que se cometan en contra de las disposiciones contenidas en la presente Ley”*; en igual sentido, el artículo 81 de la ley en referencia prescribe que *“la Dirección Ejecutiva, una vez haya agotado el debido proceso y comprobado la responsabilidad del infractor, impondrá la sanción correspondiente”*.

Así, queda clara la competencia de la Dirección Ejecutiva para iniciar, instruir y decidir expedientes sancionatorios.

3. La potestad autorizatoria de la Junta de Delegados

A. La Sala de lo Contencioso Administrativo de la Corte Suprema de Justicia ha reconocido –*V.gr. en la sentencia de las once horas del día nueve de marzo del año dos mil once, en el proceso con referencia 306-2007*–, que: *“la potestad autorizatoria, o técnica autorizatoria, constituye una forma de limitación de la esfera jurídica de los particulares; en el sentido que, el legislador veda a estos el ejercicio de determinadas actividades, que sólo pueden llevarse a cabo, previa intervención de la Administración Pública, encaminada a constatar el cumplimiento de las condiciones previstas por el ordenamiento jurídico al efecto”*.

B. Establecido lo anterior, es preciso señalar que la potestad autorizatoria que posee la Dirección Nacional de Medicamentos –*como administración pública salvadoreña*– es atribuida a la Junta de Delegados –*como órgano colegiado*–, según se desprende del artículo 6 letras c), d), e), f) y, j); concretamente, es la referida junta la encargada de “*autorizar la inscripción, importación, fabricación y expendio de especialidades Químico-Farmacéuticas, suplementos vitamínicos, productos naturales y otros productos o sustancias que ofrezcan una acción terapéutica fabricadas en el país o en el extranjero y que cumplan los requisitos establecidos*”, en la Ley de Medicamentos y su respectivo reglamento general –artículo 6 letra f) de la LM– (el resaltado es nuestro).

En línea con lo anterior, el artículo 29 de la LM establece que “*Toda persona natural o jurídica podrá fabricar, importar, exportar, distribuir, comercializar, almacenar, transportar, dispensar, prescribir, experimentar o promocionar medicamentos, materias primas o insumos médicos, previa autorización de la Dirección Nacional de Medicamentos*” (el subrayado es nuestro).

C. Por tanto, todo administrado que quiera dedicarse a la fabricación, distribución, almacenamiento, comercialización y exportación de medicamentos deberá contar con la respectiva autorización de la Junta de Delegados de esta Autoridad reguladora, a fin que la actividad que ellos realicen sea lícita.

D. Ahora bien, en este apartado de la resolución es menester señalar que la actividad administrativa de regulación como las autorizaciones, si bien requieren una actuación concreta en el caso de la administración pública, esta es distinta y no se debe confundir con las actividades administrativas de sanción, en las que resulta necesario el respeto a las garantías constitucionales del debido proceso.

La Dirección Nacional de Medicamentos a través de la Directora Ejecutiva posee la Potestad Sancionadora, conforme lo prescribe el artículo 11 letra g) de la LM, es decir, la facultad de imponer las sanciones a aquellos administrados que realicen conductas que están tipificadas en los artículos 77, 78 y 79 de la LM como infracciones.

Así, la diferencia, entre las Potestades Sancionatoria y Autorizatoria está en su génesis: la Potestad Sancionatoria surge –*generalmente*– ante las conductas del administrado tipificadas previamente como ilegales; en cambio, la técnica autorizatoria se crea para regular el ejercicio de derechos o actividades que normalmente competen a los administrados, para lograr que aquel se realice apegado al interés común y sin lesionar derechos de terceros.

4. La suspensión de un trámite autorizador con motivo de la adopción de medidas precautorias

En el presente caso, la Licenciada SARA ELIZABETH MARTÍNEZ MARTÍNEZ expresó, en su escrito de fecha veintiuno de abril del presente año, respecto al producto VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas, que: *"1. Para el producto en referencia, es el primer lote que se fabrica ya que se está concluyendo el proceso de registro. 2. Siguiendo la notificación de la Unidad de Registro de la DNM de fecha 5 de marzo del 2015, a la propietaria del producto, el cual anexo, se concluía el numeral 4 y debería haberse continuado con lo establecido en el numeral 5 de dicha notificación. 3. Lo prudente es esperar las evaluaciones de la DNM, antes de comercializar el producto, que tal como se lo manifestó la propietaria y lo constataron los inspectores, no se ha comercializado, a la espera de dicha evaluación, No obstante lo mencionado en el numeral 4 de la notificación antes mencionada. 4. Ante ese escenario de no comercialización constatada por los inspectores a verificar que el lote fabricado estaba íntegro y siguiendo la notificación del 5 de marzo del 2015, lo que aplicaba era permitir que el propietario solicitara una segunda evaluación, según lo establecido en el numeral 6 de dicha notificación. 5. Se considera que no se han seguido los procedimientos establecidos por la DNM, ampliando el proceso sancionatorio hacia GRUPO RAZEL y aplicando medidas precautorias excesivas"* (el subrayado es nuestro).

En relación a lo expresado por la Licenciada MARTÍNEZ MARTÍNEZ, es necesario realizar las siguientes consideraciones:

A. Las limitaciones expresas o tácitas a garantías, derechos y libertades de las personas únicamente pueden realizarse por normas con rango jerárquico de Ley en sentido estricto; esto es, normas emanadas y aprobadas por la Asamblea Legislativa.

B. Que como ya se ha advertido, la LM es la norma jurídica con rango de Ley, cuyo objeto es garantizar la institucionalidad que permita asegurar la accesibilidad, registro, calidad, disponibilidad, eficiencia y seguridad de los medicamentos y productos cosméticos para la población y propiciar el mejor precio para el usuario público y privado, así como su uso racional.

C. Que no todas las disposiciones contenidas en la LM suponen una limitación a las garantías, derechos o libertades de quienes se dediquen permanente u ocasionalmente a la investigación y desarrollo, fabricación, importación, exportación, distribución, transporte, almacenamiento, comercialización, prescripción, dispensación, evaluación e información de medicamentos y productos cosméticos de uso terapéutico. Dentro de las disposiciones que sí encajan dentro de esta categoría se encuentran, entre otras, las medidas precautorias

establecidas en el artículo 74 de la LM y el catálogo de infracciones definidas en los artículos 77, 78 y 79 del mismo cuerpo normativo.

D. En el expediente de mérito y en el caso particular del producto VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas, si bien se han ejercitado ambas potestades –autorizatoria y sancionatoria– ello no implica que esta Autoridad Reguladora se haya alejado de los procedimientos previamente establecidos, tal como lo afirma la Licencia MARTÍNEZ MARTÍNEZ.

Así, el escrito de fecha cinco de marzo del año dos mil quince, emitido por la *Unidad de Registro y Visado* de esta Dirección, atañe a una solicitud de nuevo registro sometido bajo la modalidad de “Nuevo Proceso”, el cual se enmarca dentro del procedimiento técnico-legal por el cual esta Dirección autoriza la comercialización o la libre distribución de un producto previa evaluación de su calidad, seguridad y eficacia, mismo que culmina en la obtención de una certificación sanitaria.

Como parte del referido trámite de autorización, se evaluó microbiológicamente el producto VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas, arrojando un resultado no conforme respecto al recuento total de hongos y levaduras requeridas para un producto con ingredientes botánicos secos o en polvo.

Si bien el hallazgo microbiológico antes relacionado se documentó en el ínterin de un trámite autorizatorio, éste desembocó en la excitación de la potestad sancionatoria de la que, como ya se dijo, se encuentra investida la Dirección Ejecutiva de esta Autoridad Reguladora.

No obstante lo expuesto, la suspensión del trámite autorizatorio deviene como consecuencia del potencial riesgo de afectación a la salud de la población del hallazgo encontrado en el producto VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas, mismo que llevó a esta Dirección a que, como parte del procedimiento sancionatorio y en orden a garantizar la viabilidad y efectividad de la resolución final, se adoptaran medidas precautorias tendientes a suspender temporalmente el uso y comercialización del producto VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas, elaborado por *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*, propiedad de *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*.

En ese sentido, no es que esta Autoridad haya incumplido los procedimientos establecidos, sino más bien que el trámite autorizatorio se suspendió con motivo de la adopción de medidas precautorias dentro del procedimiento administrativo sancionador. Ahora bien, atendiendo a la característica de temporalidad de las medidas precautorias, una vez que hayan desaparecido o modificado las circunstancias que llevaron a esta Dirección a su adopción, se

continuará con el procedimiento autorizatorio al que alude la Licenciada MARTÍNEZ MARTÍNEZ, en su escrito de fecha veintiuno de abril del presente año.

Al aplicar lo antes enunciado al presente caso, se colige que:

(1) La Dirección Nacional de Medicamentos puede ejercitar plena y simultáneamente las potestades que le han sido conferidas en el marco de las posibilidades de actuación establecidas en la LM.

(2) La incoación de un procedimiento administrativo sancionador, en el ínterin de un trámite autorizatorio, no necesariamente implica la suspensión de éste último.

(3) Toda vez que se cumplimenten los requisitos de orden público previstos en un trámite autorizatorio se podrá ejercer el derecho o la actividad por las cuales fue solicitado, con independencia de que, una vez agotado el debido proceso, en la decisión final se determine que se configuró el cometimiento de alguna de las infracciones reguladas en la LM.

5. La actividad probatoria en el procedimiento administrativo sancionador

A. El Derecho a utilizar los medios de prueba

El derecho a la utilización de medios de prueba, es llamado también como *derecho a la libertad probatoria*, el mismo es inseparable del derecho de defensa, consiste básicamente en que los medios de prueba pertinentes sean admitidos y las pruebas sean practicadas por el juzgador, sin desconocer u obstaculizar el derecho, incluso prefiriendo el exceso en la admisión que la restricción en caso de duda.

El ámbito estricto de aplicación de este Derecho en el procedimiento administrativo sancionador se ampara exclusivamente en que las actuaciones de la autoridad administrativa no causen indefensión a una de las partes, a causa de una decisión relacionada con la actividad probatoria que afecte a cualquiera de las fases de ofrecimiento, apertura a prueba, práctica y valoración.

El derecho a utilizar los medios de prueba pertinentes para la defensa no es un derecho absoluto, en el sentido que no implica el derecho a llevar a cabo una actividad probatoria ilimitada. Las consecuencias que resultan de esto fundamentalmente se resumen a que las pruebas han de ser propuestas en tiempo y forma, y, que además, las mismas han de ser pertinentes, útiles y conducentes.

En congruencia con la dimensión constitucional del derecho a la prueba –o el derecho a valerse de los medios de prueba–, para el sucesivo análisis sobre el objeto de prueba, conviene esclarecer el objeto del procedimiento, y, en virtud que el sujeto pasivo ha ofrecido la prueba

en tiempo y forma, no se tratará la cuestión de legalidad, sino únicamente la admisibilidad en relación a la pertinencia, utilidad y conducencia de la misma para el caso de autos.

B. El objeto del procedimiento

Al tratar el tema del objeto del procedimiento, hay que referirse al mismo como la medida en que por medio de él fijaremos también el objeto del debate, esencial en materia de prueba.

Delimitada la pretensión por la administración sancionadora –en el emplazamiento por medio del cual se dan a conocer los términos de la acusación y su respectiva ampliación–, la siguiente precisión será la resistencia del sujeto pasivo del expediente la que, a su vez, delimite el objeto del debate. Pues bien, el objeto del procedimiento se trata de las afirmaciones sobre los hechos controvertidos, afirmaciones de hechos que delimitarán al mismo tiempo el objeto del debate entre administración sancionadora y presunto infractor. Consecuentemente, la prueba, habrá de producirse únicamente sobre el objeto del debate.

C. Prueba y objeto de la prueba

La doctrina se refiere a la prueba como la actividad procesal que tiende a alcanzar la certeza en el Juzgador respecto de los datos aportados por las partes, certeza que en unos casos se derivará del convencimiento psicológico de la autoridad decisora y en otros de las normas legales que fijarán los hechos.

Como ya se adelantaba, en el ámbito del procedimiento administrativo sancionador, el conocimiento de la presunta comisión de la infracción se tratará de las afirmaciones expresadas –por la administración sancionadora y el sujeto pasivo del expediente–.

Conviene distinguir conceptualmente entre objeto y tema de la prueba. El objeto de la prueba hace referencia a las realidades que, en general, pueden ser probadas, es todo lo que las normas jurídicas pueden establecer como supuesto fáctico del que se deriva un mandato o regla, es decir una consecuencia jurídica, así como también, las normas mismas.

Cuando se alude al *objeto de la prueba* nos estamos refiriendo a *lo que puede probarse*, en sentido abstracto, es decir, fuera de lo que se ha de probar en el caso concreto.

Sin embargo, cuando nos referimos al *tema de la prueba*, descendemos al caso concreto, es decir, a *lo que debe probarse* en el procedimiento para que la autoridad sancionadora declare la consecuencia jurídica por la presunta comisión de los hechos por ella atribuidos.

En definitiva, se trata de lo que puede y debe probar la administración sancionadora para acreditar la consecuencia jurídica, teniendo en cuenta los hechos atribuidos, tanto en el

emplazamiento como en su ampliación; y, por otra parte, lo que puede y debe probar el sujeto pasivo para que prospere su resistencia.

D. Admisibilidad

Suponiendo que los medios de prueba se encuentren previstos en la ley, no por ello han de practicarse forzosamente. Para que un medio de prueba deba ser practicado ha de tratarse de un medio pertinente, conducente y útil, como ya se adelantaba al aludir al contenido esencial del derecho a la utilización de los medios de prueba.

Al respecto, la Sala de lo Contencioso Administrativo de la Corte Suprema de Justicia – V. gr. En la resolución de referencia 325-2012–, ha establecido que: *“En términos generales, debe recordarse que la prueba tiene como finalidad la de aportar elementos nuevos al proceso y constatar las argumentaciones de las partes contendientes. De tal suerte se entiende que: **Conducencia** es la idoneidad legal de la prueba para demostrar un hecho determinado, implica una comparación entre el medio probatorio y la ley para definir si con el empleo de esa prueba se puede demostrar el hecho objeto del proceso. **Pertinencia** es la adecuación entre los hechos objeto del proceso y los hechos que son tema de la prueba de éste, o sea, que es la relación de facto entre los hechos que se pretende demostrar y el tema decidendi. La **utilidad** de la prueba significa que el móvil de verterla en un proceso es el de llevar probanzas que presten algún servicio a la convicción del juez. Por ende, si una prueba no lleva a ese propósito debe rechazarla el juzgador” (el resaltado es nuestro).*

Asimismo, la Sala de lo Constitucional de la Corte Suprema de Justicia –V. gr. En las sentencias de referencia 79-2002 y 347-2011–, ha sostenido que: *“El examen sobre la **pertinencia** de la prueba ofrecida consiste básicamente en confrontar los hechos que se pretenden probar con los hechos controvertidos en el proceso, analizando si existe conformidad entre ambos; en otros términos, los hechos contenidos en la pretensión del proceso, es decir, aquéllos que han sido invocados tanto en la demanda como en la contestación, son los únicos que pueden ser objeto de prueba”.*

Además, estableció que: *“**Pertinencia y Utilidad**, están relacionadas con la base fáctica que rodeó la emisión de los actos de autoridad reclamados y, además, con la idoneidad para acreditar los hechos objeto de la prueba” (el resaltado es nuestro).*

Dicho lo anterior, se entrará en el análisis de pertinencia, conducencia y utilidad de cada uno de los medios probatorios ofrecidos por el sujeto pasivo del presente expediente.

a. Prueba documental consistente en:

Orden maestra, orden de producción, controles de calidad de materias primas utilizadas, controles realizados durante el proceso, rendimientos, certificados de análisis físico químicos y microbiológicos de producto terminado, condiciones de almacenaje, control de la distribución total del lote del producto en caso de cualquier queja o reclamo que se genere; la prueba documental antes relacionada fue ofrecida en fecha ocho de febrero de este año, por la Licenciada SARA ELIZABETH MARTÍNEZ MARTÍNEZ, de generales conocidas en el presente expediente de mérito.

Informe de Análisis de Producto Terminado, emitido por Laboratorio Farmacéutico RAZEL (fabricante), del diecisiete de julio de dos mil quince; Informe de Análisis de Producto Terminado, emitido por Laboratorio LECC (servicio de control de calidad de tercería), del diez de agosto de dos mil quince; Informe de Análisis de Producto Terminado, emitido por Laboratorio Farmacéutico RAZEL (fabricante), del diecinueve de febrero de dos mil dieciséis; Informe de Análisis de Producto Terminado, emitido por Laboratorio LECC (servicio de control de calidad de tercería), del uno de marzo de dos mil dieciséis; licencia del producto VENOTÓNICO-WEGERICH, emitida el nueve de marzo de dos mil quince; notificación de la Unidad de Registro, con fecha cinco de marzo de dos mil quince, entregada junto a la licencia; solicitud dirigida al Laboratorio de Control de Calidad de la DNM de Evaluación Técnica por Trámite de Registro Sanitario, del veintiocho de agosto de dos mil quince; mandamiento de ingreso por análisis, DNM; acta de muestreo de productos farmacéuticos y biológicos del tres de septiembre de dos mil quince; orden de compra para la fabricación de VENOTÓNICO-WEGERICH; nota de entrega de materias primas y materiales de empaque a Razel; certificados de análisis de las materias primas y los envases; extracto del expediente de registro; especificaciones de producto terminado y del material de empaque; y, documentación del proceso de registro; la prueba documental antes relacionada fue ofrecida en fecha siete de marzo de este año, por la Licenciada MARIA ANNA ISAAC DE CARRILLO, de generales conocidas en el presente expediente de mérito.

Fichas técnicas de un fabricante de extractos fluidos; copia de página USP 30 Apartado sobre Extractos Botánicos; copia de páginas del libro "Farmacia Galénica", de Juan Manuel Osorio; Empaque de Suplementos Nutricionales con forma farmacéutica Solución Oral, con nota especial; Copia de solicitud post registro del GLUTAVIT GIN GIN, para incluir leyenda; copia de inscripción de Contrato de Maquila entre Grupo Razel y la Licenciada Marianne de Carrillo; copia de Certificados de Análisis de Materias Primas usadas en el producto VENOTÓNICO WEGERICH; copia de certificado de Análisis Físico Químico y Microbiológico del producto

VENOTÓNICO WEGERICH, emitido por Laboratorios Razel; copia de Certificados de Análisis efectuados por LECC del VENOTÓNICO WEGERICH; notificación de la Unidad de Registros; informe de muestreo y acta de muestreo del producto VENOTÓNICO WEGERICH; certificado de reanálisis por parte del fabricante; y, certificado de reanálisis por parte de LECC; la prueba documental antes relacionada fue ofrecida en fecha ocho de marzo de este año, por la Licenciada REGINA ÁLVAREZ DE ZELAYA, de generales conocidas en el presente expediente de mérito.

Copia Certificada del formulario de cambios post-registro de productos farmacéuticos del producto GLUTAVIT GIN-GIN Solución Oral, con fecha de presentación a la DNM veinticinco de enero de dos mil dieciséis; copia certificada de Informe de Análisis de la muestra EXTRACTO SECO DE GINKGO BILOBA, emitido por el Laboratorio Especializado en Control de Calidad (LECC), con fecha de emisión tres de marzo de dos mil quince; copia certificada de Informe de Análisis de la muestra EXTRACTO SECO DE AESCOLUM HIPPOCASTANUM, CASTAÑA DE INDIAS, emitido por el Laboratorio Especializado en Control de Calidad LECC, con fecha de emisión diez de octubre de dos mil catorce; copia certificada de Informe de Análisis de la muestra VENOTÓNICO-WEGERICH, emitido por el Laboratorio Especializado en Control de Calidad (LECC), con fecha de emisión uno de marzo de dos mil dieciséis; copia certificada de Informe de Análisis de Producto Terminado, con N° de Análisis REA 003/16 del producto VENOTÓNICO-WEGERICH, emitido por el Departamento de Control de Calidad del Laboratorio Razel, el día diecinueve de febrero de dos mil dieciséis; copia certificada de Informe de Análisis de la muestra VENOTÓNICO-WEGERICH, emitido por el Laboratorio Especializado en Control de Calidad (LECC), con fecha de emisión diez de agosto de dos mil quince; copia certificada de Informe de Análisis de la muestra VENOTONICO WEGERICH, emitido por el Laboratorio Especializado en Control de Calidad LECC, con fecha de emisión uno de marzo de dos mil dieciséis; copia certificada de Informe de Análisis de producto terminado, con N° de Análisis CCP 303/15 del producto VENOTÓNICO-WEGERICH, emitido por el Departamento de Control de Calidad del Laboratorio Razel, el día diecisiete de julio de dos mil quince; la prueba documental antes relacionada fue ofrecida en fecha diez de marzo de este año, por la Licenciada SARA ELIZABETH MARTÍNEZ MARTÍNEZ, de generales conocidas en el presente expediente de mérito.

b. Prueba documental consistente en Informes de Análisis Microbiológicos realizados al producto VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas, por parte del *Laboratorio Especialidades Microbiológicas Industriales, Sociedad Anónima de Capital Variable (ESMI)*. Es de hacer notar

que este análisis microbiológico fue solicitado por las Licenciadas MARÍA ANNA GERTRUD ISAAC DE CARRILLO, REGINA ÁLVAREZ DE ZELAYA y SARA ELIZABETH MARTÍNEZ MARTÍNEZ; y, su realización, fue declarada ha lugar por esta Dirección, en la resolución de las diez horas con treinta y seis minutos del día cinco de abril del presente año.

Los precitados informes fueron recibidos en fecha diecisiete de mayo de este año y en ellos se hace constar que, tanto la muestra de retención, como la nueva muestra recolectada por delegados inspectores de esta Dirección –ambas correspondientes al lote CERO SEIS UNO CINCO DOS OCHO CICNO, del producto VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas–, cumplen con los requisitos de calidad microbiológica requerida (el subrayado es propio).

Se debe precisar que este medio probatorio es coincidente con los hallazgos que preceptúan el presente expediente y que motivan los términos de la acusación plasmados en la ampliación; es decir, el medio probatorio en referencia, recae sobre el objeto de prueba del procedimiento administrativo sancionador de mérito. Al guardar relación entre los hechos objeto del procedimiento y los hechos que son tema de la prueba en el mismo, deberá valorarse atendiendo a su pertinencia, utilidad y conducencia.

A pesar de lo anterior, y respecto de los Informes de Análisis Microbiológicos favorables del producto VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas, realizados por el *Laboratorio Especialidades Microbiológicas Industriales, Sociedad Anónima de Capital Variable (ESMI)*, se observa que también corre agregado al presente expediente Informe de Análisis Microbiológico desfavorable, de fecha nueve de noviembre de dos mil quince.

El Informe de Análisis Microbiológico desfavorable fue ordenado por esta Dirección, con motivo del trámite de registro de la referida especialidad, sobre el mismo lote de fabricación y realizado por el *Laboratorio de Control de Calidad de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM)*.

C. En relación a la prueba antes relacionada, se tiene por admitida la misma y se valorará en su conjunto, atendiendo a las reglas de la comunidad de la prueba.

6. Las reglas legales de distribución de la carga de la prueba en el procedimiento administrativo sancionador

A. La regla general respecto de este apartado, consiste en que la carga de la prueba incumbe a la Administración sancionadora. La vigencia del derecho a la *presunción de inocencia* en el ejercicio de la potestad sancionadora de la administración implica, entre otros, que la carga de la prueba de los hechos constitutivos de la infracción administrativa y de la

responsabilidad del sujeto pasivo del procedimiento, recaiga sobre quien sostiene la imputación de haberse cometido un ilícito de esta naturaleza.

Ello determina, como consecuencia más sobresaliente, que si la autoridad administrativa no cumplimenta adecuadamente dicha carga procedimental, la única solución procedente será la de la absolución del presunto responsable, quien en ningún momento, y precisamente como titular que es del derecho a ser presumido inocente, arrastra sobre sí la carga de acreditar los hechos extintivos o excluyentes de la infracción en ausencia de prueba de cargo.

Como se hizo referencia, el derecho a la *presunción de inocencia*, hace recaer la carga de la prueba incriminatoria sobre la Administración sancionadora, no existiendo carga del administrado en orden a acreditar una inocencia que aparece directamente presumida por el artículo 12 de la Constitución de la República. Consecuencia de dicha regla general ha de ser la obligada absolución del presunto responsable cuando no se consignan acreditar los hechos ilícitos o la culpabilidad, con independencia de que aquél haya propuesto o no actividad probatoria de descargo.

En principio, la falta de prueba de cargo, pues, únicamente ha de perjudicar a la Administración sancionadora.

Ahora bien, el hecho de que la presunción de inocencia lo sea "*iuris tantum*", posibilita naturalmente que la Administración pueda desvirtuar su eficacia mediante la práctica de una actividad probatoria de cargo, momento en el cual se diluye o destruye la referida presunción legitimando la irrogación de la correspondiente sanción administrativa. De este modo, si es cierto que la falta de prueba de cargo perjudica a la Administración, no lo es menos que, una vez obtenida ésta, la falta de prueba de descargo perjudicará al administrado sujeto al expediente sancionador. (LLOBREGAT, JOSÉ GARBERÍ y BUITRÓN RAMÍREZ, GUADALUPE, *El Procedimiento Administrativo Sancionador, Volumen I, Editorial Tirant lo Blanch, Valencia, 2008*).

En estos casos, en definitiva, a fin de evitarse la sanción, pese a que la presunción de inocencia ha conseguido ser desvirtuada, corresponderá al administrado la carga de acreditar aquellos elementos de descargo que, por no haber sido apreciados de oficio, prueben una declaración de no exigencia de responsabilidad administrativa.

B. En ese sentido es muy importante enunciar las siguientes actividades probatorias de cargo realizadas por esta Dirección:

a) Informe de Análisis Físico Macro y Microscópico, de fecha uno de febrero del presente año, remitido por el *Laboratorio de Control de Calidad* de esta Dirección, sobre el lote de denuncia CERO NUEVE UNO CINCO CUATRO CERO CERO, del producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral.

b) Informe de Análisis Físicos, realizados por técnicos especialistas del *Laboratorio de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos*, en las fechas que comprenden del veintinueve de enero al cuatro de febrero de este año, sobre muestras del producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral, obtenidas en el laboratorio fabricante, el establecimiento comercial donde la avisante adquirió el producto y otros establecimientos donde el mismo es distribuido.

c) Informe de fecha cinco de febrero del presente año, remitido por medio de oficio con referencia DNM.L050216-075, suscrito por la Jefa de la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos* de esta Dirección, en relación al hallazgo microbiológico del producto VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas.

d) Informe de fecha doce de febrero del presente año, remitido por medio de oficio con referencia DNM.L120216-075, suscrito por la Jefa de la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos* de esta Dirección, en relación al producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral.

e) Informe de fecha veintinueve de febrero del presente año, remitido por medio de oficio con referencia DNM.L-290216-100, suscrito por la Jefa de la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos* de esta Dirección, en relación al producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral.

f) Informe de fecha quince de marzo del presente año, remitido por medio de oficio con referencia DNM.L-080316-100, suscrito por la Jefa de la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos* de esta Dirección, en relación a los productos GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral y VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas.

g) Informe de Auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura de fecha uno de junio del presente año, remitido por medio de memorándum con referencia DNM.LMb-060516-024, suscrito por la Coordinadora del *Laboratorio de Microbiología* de esta Dirección, practicada en las instalaciones del *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*.

h) Informe de Auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura de Seguimiento de fecha tres de junio del presente año, remitido por medio de memorándum con referencia UIF/173-2016, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, practicada en las instalaciones del *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*.

i) Opinión técnica de fecha trece de junio del presente año, suscrita por el Jefe Interino de la *Unidad de Registro y Visado* de esta Dirección, en relación al producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral.

j) Opinión técnica de fecha veinticuatro de agosto del presente año, suscrita por el Jefe Interino de la *Unidad de Registro y Visado* de esta Dirección, en relación al producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral.

Los referidos informes y opiniones técnicas que como se ha dicho, es procedente su valoración, sí produce una inversión de la *carga de accionar* (habiendo de ser el administrado quien reaccione frente a la actividad administrativa, impugnándola).

Del contenido de dichos documentos establecen, entre otros, que no se cuentan con estudios de estabilidad que aprueben un periodo de caducidad mayor a los dos años del producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral.

Para ello, *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, omitió el ofrecimiento y aportación de prueba *pertinente, conducente y útil para desvirtuar los hechos consistentes en: “modificar por parte del titular, sin autorización previa cualquiera de las condiciones de autorización del medicamento”; hechos que constituyen el objeto del procedimiento, sobre los cuales –en principio– debía centrarse la resistencia a la pretensión sancionadora.*

7. Determinar si Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable, cometió las infracciones tipificadas en el artículo 79 letras d), n), q) y v) de la LM

A. Respecto a la presunta comisión del artículo 79 letra d) de la LM, que literalmente prescribe que se considera infracción muy grave *“modificar por parte del titular, sin autorización previa cualquiera de las condiciones de autorización del medicamento”*.

En el Informe de fecha veintinueve de febrero del presente año, remitido por medio de oficio con referencia DNM.L-290216-100, suscrito por la Jefa de la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos* de esta Dirección, en relación al producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral se estableció que: “[...] *El producto rotula fecha de expiración: 3 años, que NO ES CONFORME al periodo de vida útil autorizado, según expediente de registro y no hay constancia de tramite posterior el expediente.*

En línea con lo antes expuesto, en fecha trece de junio del presente año, el Jefe Interino de la *Unidad de Registro y Visado* de esta Dirección, rindió Opinión técnica en relación a la trascendencia que pueda tener en la seguridad, calidad y eficacia de la especialidad farmacéutica GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral, el hallazgo consistente en que dicho producto rotula una fecha de expiración –tres años– que no es conforme al periodo de vida útil autorizado

según el expediente respectivo, además de que no consta ningún trámite post registro. Al respecto indicó que: “[...]. No habiendo un estudio de estabilidad en el expediente de registro sanitario no se puede incidir o garantizar que dicho producto sea estable y mantenga sus características iniciales posterior a los 24 meses de vida útil otorgados, tomando en cuenta que desde el momento del registro se presentaron únicamente certificados de análisis que declaraban que éste producto mantiene sus especificaciones de calidad a los 24 meses posteriores a su fabricación” [el subrayado es propio].

Para el caso de autos, se tiene que Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable, por medio de su Representante Legal y por su Apoderada General Judicial, en ningún momento, presentó prueba o expuso argumento alguno tendiente a desvirtuar el hallazgo documentado en el informe de fecha veintinueve de febrero del presente año, por la Jefa del *Laboratorio de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos*.

Por ello, el hallazgo documentado por el *Laboratorio de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos* de esta Autoridad Reguladora, configuran hechos no controvertidos. Respecto de los hechos admitidos o no controvertidos debe entenderse que no cabe realización de la actividad probatoria alguna, pues la misma resultaría superflua.

A pesar de lo anterior, en el presente expediente consta la prueba de cargo descrita en los párrafos que anteceden, con la cual se logra comprobar la comisión de la infracción muy grave contenida en el artículo 79 letra d) de la LM respecto a modificar por parte del titular, sin autorización previa cualquiera de las condiciones de autorización del medicamento, concretamente se trata del producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral.

En consecuencia, habiéndose comprobado mediante el respectivo procedimiento sancionatorio que el producto GLUTAVIT GIN GIN, Solución Oral, no se ajusta a las condiciones señaladas por la LM y su Reglamento General, corresponde ordenar su destrucción a fin de impedir su consumo, atendiendo a lo establecido en el artículo 117 del Reglamento General de la LM.

B. En relación a la posible comisión de las infracciones muy graves contenidas en el artículo 79 letras n) y q) de la LM, que literalmente prescriben que se considera infracción muy grave “no cumplir en la fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos, con los controles de calidad determinados por la Dirección” y “distribuir o conservar los medicamentos sin observar las condiciones exigidas, así como poner a la venta medicamentos alterados, donados, en malas condiciones o, con fecha de vencimiento caducada”.

De la prueba que obra en el presente expediente se desprende que el *Laboratorio de Control de Calidad* de esta Dirección, en un primer momento evidenció hallazgos de no conformidad derivados de análisis físico-químicos para el producto GLUTAVIT GIN GIN, Solución Oral; y, de análisis microbiológicos para el producto VENOTÓNICO-WEGERICH Cápsulas. Dichos análisis fueron previamente relacionados en esta resolución en los romanos XIV y XVII.

A pesar de lo anterior, corre agregada al presente expediente prueba de descargo relacionada en la letra D) del numeral 5 del presente romano. A través de un análisis de pertinencia y utilidad, dichos medios probatorios logran controvertir la prueba de cargo arriba expuesta.

Ante casos como el presente, en el que consta prueba contradictoria en el procedimiento administrativo, lo correspondiente será sobreseer al sujeto pasivo del presente expediente, por la presunta comisión de las infracciones antes relacionadas. Lo anterior, habida cuenta que el principio *pro homine* y su función ordenadora, enfocado bajo la interpretación más favorable (*in dubio pro libertate*) obliga a interpretar en forma favorable a la persona las normas que reconocen o amplían su esfera jurídica y, a la inversa, en forma restrictiva los que consagran limitaciones o restricciones.

C. Respecto a la atribución de la infracción muy grave contenida en el artículo 79 letra v) de la LM, que literalmente prescribe que se considera infracción muy grave “*Incumplir con las buenas prácticas de manufactura y almacenamiento*”.

Las Buenas Prácticas de Manufactura –según lo ha establecido la *Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud*–, comprenden un conjunto de normas destinadas a garantizar que los productos farmacéuticos conserven la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas durante su periodo de vida útil, certificando la producción uniforme de lotes, y que estos cumplan las normas de calidad.

Con las Buenas Prácticas de Manufactura se busca disminuir los riesgos durante todo el proceso de producción farmacéutica, que difícilmente podrían prevenirse si este ente rector, como garante de la aplicación de la LM, únicamente se enfocara en el control de calidad de los productos terminados.

Según el Informe de Auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura de Seguimiento, realizada del veinticinco al veintisiete de mayo del presente año, se concluyó que: “*Laboratorios Razel debe poner en marcha un plan de acción correctivo para superar todas las observaciones encontradas relacionadas con la contaminación microbiológica e inestabilidad de los productos*”.

que fabrica, así como auditorias de seguimiento que permitan corroborar el cumplimiento y el seguimiento que dicho laboratorio pueda estar implementando con el afán de mejorar todo lo relacionado a lo antes detallado”.

Sin embargo, resulta importante mencionar que, de manera sobrevenida al inicio de este procedimiento sancionatorio, *Laboratorio Farmacéutico RAZEL* cumplió con los parámetros exigidos para ser certificado con el Informe N° 32 del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las Preparaciones Farmacéuticas.

Lo anterior, toda vez que, como se hizo constar en el memorándum con referencia UIF/308-2016, de fecha cinco de septiembre del presente año, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, por medio de Auditoría de Seguimiento realizada en fecha quince de julio del presente año, se constató que el *Laboratorio Farmacéutico RAZEL* solventó las no conformidades de criterio crítico.

En concordancia a ello, es pertinente sobreseer a *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, por la presunta comisión de la infracción muy grave contenida en el artículo 79 letra v), consiste en *“incumplir con las buenas prácticas de manufactura o almacenamiento”*.

No obstante, esta Dirección considera oportuno ordenar a la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, que realice las Inspecciones de Seguimiento necesarias en el establecimiento denominado *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*, propiedad de *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, en orden a verificar que el referido laboratorio subsane las no conformidades mayores de Buenas Prácticas de Manufactura.

XXXVIII. Habiéndose probado la infracción al artículo 79 letra d) de la LM, se establecerá la sanción que ha de atribuírsele como consecuencia de la comisión de tal infracción, de acuerdo a las reglas establecidas en el artículo 81 de la LM.

XXXIX. Por todo lo expuesto, de acuerdo a lo establecido en los artículos 2, 14, 86 *in fine* y 246 de la Constitución de la República; artículos 1, 2, 3, 4, 6, 11 letra g), 13, 14, 29, 75, 79 letras d), n) y q), 84, 85 y 91 de la Ley de Medicamentos; artículos 3, 19, 35 y 117 del Reglamento General de la Ley de Medicamentos, esta Dirección **RESUELVE:**

a) *Sobreséase a Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, por las infracciones reguladas en el artículo 79 letras q), n) y v) de la LM, concretamente por *“no cumplir en la fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos, con los controles de calidad determinados por la Dirección”, “distribuir o conservar los medicamentos sin observar las condiciones exigidas, así como poner a la venta medicamentos alterados, donados, en malas*

condiciones o, con fecha de vencimiento caducada” e “incumplir con las buenas prácticas de manufactura y almacenamiento”.

b) Sanciónase a Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable, con la cancelación del registro sanitario del producto GLUTAVIT GIN GIN, Solución Oral, por la infracción incurrida al artículo 79 letra d) de la LM, por “modificar por parte del titular, sin autorización previa cualquiera de las condiciones de autorización del medicamento”.

c) Ordénase a Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable, que dentro del plazo de **QUINCE DÍAS HÁBILES** posteriores a la notificación de esta resolución proceda a la destrucción de las existencias del producto GLUTAVIT GIN GIN Solución Oral, con número de registro sanitario F CERO UNO CUATRO OCHO UNO UNO CERO CINCO DOS CERO UNO UNO, según lo establecido en la letra A) del numeral 7 del romano XXXVIII de la presente resolución.

Para tal efecto, deberá informar a la *Secretaría de Instrucción de Procedimientos Sancionatorios* y a la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección el lugar, día y hora en que se llevará a cabo la referida actividad;

d) Ordénese a la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, que realice las Inspecciones de Seguimiento necesarias en el establecimiento denominado *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*, propiedad de *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, en orden a verificar que el referido laboratorio subsane las no conformidades mayores de Buenas Prácticas de Manufactura.

e) Requierase a *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*, que previo al levantamiento de las medidas precautorias, deberá darle cumplimiento al pago de los aranceles correspondientes a los análisis efectuados como parte del presente expediente.

f) Levántense las medidas precautorias ordenadas en el presente caso, por medio de la resolución dictada a las doce horas con veintiocho minutos del día uno de febrero del presente año, respecto de la suspensión temporal del uso y comercialización del producto GLUTAVIT GIN GIN, Solución Oral, que se encuentran sellados en las instalaciones de *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*, propiedad de *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable*.

g) Levántense las medidas precautorias ordenadas en el presente caso, por medio de la resolución dictada a las catorce horas con tres minutos del día uno de marzo del presente año, respecto de la suspensión temporal del uso y comercialización del producto VENOTÓNICO WEGERICH Cápsulas, elaborado por *Laboratorio Farmacéutico RAZEL*, propiedad de *Grupo RAZEL, Sociedad Anónima de Capital Variable* y que se encuentran sellados en las instalaciones de *Droguería Wegerich*.

h) Notifíquese.-

""""""RLMORALES""""PRONUNCIADA POR LA SEÑORA DIRECTORA EJECUTIVA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS QUE LA SUSCRIBE""""ILEGIBLE""""SECRETARIO DE ACTUACIONES """"""RUBRICADAS""""