

EN LA DIRECCIÓN EJECUTIVA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS: Santa Tecla, departamento de La Libertad, a las diez horas con cincuenta y siete minutos del día catorce de noviembre del año dos mil dieciséis.

I. Se tiene por recibido el escrito de fecha treinta y uno de octubre del presente año, suscrito por el Licenciado JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, de generales conocidas en el presente expediente de mérito, por medio del cual contestó el traslado conferido, por medio de la resolución de las diez horas con cincuenta y siete minutos del día siete de septiembre del presente año, afirmando –en síntesis– que: *“mi representada si estaba autorizada para la fabricación y comercialización del producto [...] Que mi representada no incurrió en la infracción establecida en el Art. 79 letra d) de la L.M., ya que en ningún momento ha modificado las condiciones de la autorización [...] Que mi representada no incurrió en la infracción establecida en el Art. 79 letra n) de la L.M., ya que no se fabricó y no se distribuyó el medicamento sin contar con los controles de calidad determinados por esa dirección”*.

En relación al hallazgo físico, documentado por el Laboratorio de Análisis Físico Químico de esta Dirección, aclara que: **i) La fabricación del producto PREDNIFAR®, con materia prima PREDNISOLONA ACETATO de tamaño de partícula 20-30 micras, se efectuaba garantizando la calidad durante todos los procesos, controlando las variables que dicta la USP en su edición 35, adjunto al presente escrito copia de la Monografía Oficial del ACETATO DE PREDNISOLONA, SUSPENSION OFATÁLMICA USP Versión 35. ii) Para garantizar la calidad de la fabricación, se realizaban las pruebas según la monografía oficial: envasado y almacenamiento, estándares de referencia USP 35, identificación, esterilidad, pH y valoración, por lo anterior podemos decir que el producto PREDNIFAR®, con materia prima PREDNISOLONA ACETATO del Fabricante Tianjin Tian Mao Technology Development Corp. LTD, cumplía con los requisitos de la Monografía USP 35. C) Tomando en consideración los efectos basados en Criterio de Riesgo para el “tamaño de partícula” en materia prima, destinados para la formulación y fabricación de productos oftálmicos según recomendación de la Dirección en el escrito SEIPS/010-PAS-2016 y lo reportado en la última versión de la USP edición 39, año 2016, el cual se anexa en Copia simple, específicamente lo referente al Apartado <771> “Suspensiones: sobre el tamaño de la partícula del medicamentos...” y para continuar asegurando la calidad de nuestros procesos, Laboratorio LAFAR tomará las siguientes medidas, previa autorización por la Dirección Nacional de Medicamentos: 1) Solicitaremos al fabricante, Materia Prima PREDNISOLONA ACETATO micronizada, con tamaño de 5 micras; 2) Implementaremos pruebas para garantizar el tamaño**

de partícula como parte de las especificaciones para la aprobación del ingreso de materias primas; 3) Realizaremos una evaluación y mejoramiento de la técnica de fabricación, de manera que se garantice la homogeneidad de la materia prima en el producto final; 4) Ejecución de pruebas piloto con las mejoras a los procesos; y 5) Someter a pruebas de estabilidad acelerada y largo plazo los primeros tres lotes fabricados con las medidas implementadas, notificando por escrito a esta Dirección los avances del proceso para su debido seguimiento y supervisión. D) Como compromiso de mi representada, queremos notificarles, que estaban pendientes de entrega 2189 Unidades de PREDNIFAR provenientes del ISSS, los cuales ingresaron a las instalaciones de mi representada la semana pasada, de esta forma se complementa el 100% de Retiro del Producto del mercado. Lo anterior lo hacemos de su conocimiento, para que los inspectores lleguen a verificar y sellar estas unidades” (el subrayado es propio).

En ese sentido, solicitó: “a. admitirme el presente escrito y documentos anexos al mismo, b. Que en sentencia definitiva se aclare que mi representada no ha cometido ninguna de las infracciones establecidas en los Artículos 34, 79 Letra d), n) y q) de la Ley de Medicamentos, y ninguna otra infracción que se la imputado por medio del presente proceso”.

II. El presente procedimiento administrativo sancionador registrado bajo la referencia SEIPS/010-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 diez horas con cuarenta y nueve minutos del día uno de marzo del presente año, en contra de *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, titular del establecimiento *Laboratorios LAFAR*, con número de registro de funcionamiento E04L0014, por la supuesta infracción al artículo 79 letras d), n) y q) 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; 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.*

Leídos los autos y considerando:

III. Por medio de memorándum DNM.L-180216-087, de fecha diecinueve de febrero del presente año, la Jefa del *Laboratorio de Control de Calidad* de esta Dirección informó que el resultado del análisis físico realizado al producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, fabricado por *Laboratorios LAFAR*, se determinó que es **NO**

CONFORME, pues se observaron al microscopio cristales en forma de láminas multiformes, perceptibles al tacto. Asimismo, en la evaluación química se determinó que el resultado de principio activo es **NO CONFORME**, pues presenta una variación entre los valores obtenidos en las diferentes muestras.

IV. Por medio de memorándum DNM.L-260216-097, de fecha veintiséis de febrero del presente año, la Jefa del *Laboratorio de Control de Calidad* de esta Dirección informó que se solicitó a la *Unidad de Inspección y Fiscalización* que realizara un muestreo en *Laboratorio LAFAR* para la incautación de producto fabricado antes y después de Lote de denuncia. En la evaluación física realizada a las muestras de los Lotes 00414, 03414 y 02415, se observaron las siguientes características: *“Suspensión de color blanco, con partículas que sedimentan parcialmente y observadas al microscopio presenta diferente tamaño, tiene forma de cristales de aspecto laminar multiforme, que son sensibles al tacto, semejantes a las observadas en lote de denuncia 05514. [...] También observamos que la forma de partículas que se observan en el producto PREDNIFAR que describimos como cristales en forma de láminas multiforme, está presentes en la materia prima de Prednisolona de Acetato, proporcionada como estándar por laboratorios LAFAR. (pag.5 de este informe). Por lo anterior podemos confirmar nuestro dictamen que el producto PEDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSION OFTÁLMICA ESTERIL es NO CONFORME a las especificaciones del fabricante y requerido para una suspensión oftálmica, con respecto a su aspecto, por partículas sensibles que no permite su dosificación adecuada y se confirma la denuncia ciudadana”* (el subrayado es nuestro).

V. Por medio de memorándum UIF/045-2016, de fecha veintinueve de febrero del presente año, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, informó que se verificó que el producto *PEDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL*, Lote 05514, no sea distribuido debido al riesgo sanitario.

VI. Por medio de auto de las diez horas con cuarenta y nueve minutos del día uno de marzo del presente año, se *emplazó a Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, 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 a) de la LM, en el sentido de ordenar el retiro del mercado y la prohibición de utilización del producto *PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% Suspensión Oftálmica Estéril*, con número de registro F CERO NUEVE NUEVE CERO UNO SIETE CERO CINCO DOS

CERO CERO CERO, elaborado por *Laboratorios LAFAR*, cuya titularidad corresponde a *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, por existir posible riesgo para la seguridad sanitaria de la población.

VII. Por medio de escrito de fecha nueve de marzo del corriente año, suscrito por la Licenciada MARÍA DE LA LUZ PÉREZ FRANCO, conocida por MALILA PÉREZ FRANCO, en su calidad de Representante Legal de *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, propietaria de *Laboratorios LAFAR*, evacuó el traslado conferido por esta Dirección, contestando en sentido negativo los hechos alegados en contra de su representada, argumentando, en relación a la presunta infracción establecida en la letra d) del artículo 79 de la LM, que: “[...] *mi representada realiza análisis de control de calidad e inspección interna por parte de terceros de los productos fabricados por la misma, en dichos análisis e inspecciones se comprueba que el producto antes mencionado cumplía todos los requisitos para su liberación*”. Respecto a la presunta infracción establecida en la letra n) del artículo 79 de la LM, expuso que: “[...] *mi representada lo responde en sentido negativo porque en los análisis internos y los análisis de terceros que se realizaron en los productos se puede comprobar que ambos informes concuerdan que el medicamento aquí mencionado cumplía con los controles de calidad respectivos para su debida liberación, por lo cual no era dañino a la salud*”. Agrega además que, no obstante la advertencia que consta en el empaque secundario del producto sobre los efectos secundarios “*el producto fue aprobado por la Dirección para su fabricación y comercialización y se ha venido renovando dicha autorización a lo largo de los años siendo la fecha de su última renovación el veintiocho de mayo de dos mil quince*”. Por lo anterior, concluye que el producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL sí cumple con los controles de calidad determinados por la Dirección. En relación a la presunta infracción establecida en la letra q) del artículo 79 de la LM, expresa que “[...] *el medicamento PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL si contaba con las condiciones exigidas por esta Honorable Dirección*”. Y, finalmente, sobre el cumplimiento de las medidas cautelares advierte que “[...] *procedimos de inmediato a dar cumplimiento de lo establecido por la misma Dirección en su resolución antes relacionada en el romano IX, literal c), dando los pasos siguientes: 1. Se notificó de inmediato a nuestros distribuidores, clientes, vendedores y administración que no se dispensara más el producto por la no conformidad data por esta institución. 2. Se procedió de inmediato a retirar el producto del mercado. 3. Todo lo anterior se está siguiendo dándole cumplimiento a la Guía para notificar retiros del mercado, quejas o reclamos, desvíos y destrucción de productos farmacéuticos, emitido por esta Dirección*”.

4. Se ha mantenido comunicación constante con las personas encargadas de la Dirección Nacional de Medicamentos informándoles de los avances del retiro del producto y a su vez hemos consultado para evacuar dudas al respecto". Afirma que su representada "[...] ya ha comenzado a dar los pasos necesarios para el mejoramiento del procedimiento de fabricación de este producto para lo cual buscaremos que estos procesos sean calificados por esta Autoridad Reguladora, compromiso con el cual pretendemos solucionar dicha no conformidad" (el resaltado es nuestro).

VIII. Por medio de memorándum UIF/050-2016, de fecha nueve de marzo del presente año, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, informó que en fechas tres y cuatro de marzo del presente año, se verificó el retiro del mercado y la prohibición de utilización del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL.

IX. Por medio de auto de las diez horas con veintidós minutos del día uno de abril del presente año, se tuvo por contestada la audiencia conferida a *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, se tuvo por parte a la Licenciada MARÍA DE LA LUZ PÉREZ FRANCO, conocida por MALILA PÉREZ FRANCO, en su calidad de Representante Legal de *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, titular de *Laboratorios LAFAR*; se abrió a prueba el presente procedimiento, por el término de ocho días hábiles, de acuerdo a lo previsto en el artículo 90 de la LM; y, se ordenó a la *Unidad de Registro y Visado* de esta Dirección que rinda informe sobre el riesgo potencial o real que podría ocasionar en la salud de las personas, los hallazgos documentados en el producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL.

X. Por medio de memorándum DNM.L-1804216-156, de fecha dieciocho de abril del presente año, la Jefa del *Laboratorio de Control de Calidad* de esta Dirección informó que: "[...] se remitió a evaluación microbiológica, ya que esta forma farmacéutica debe cumplir con el requerimiento microbiológico: Prueba de esterilidad; para lo cual enviamos el lote de denuncia : 05514 de las muestras incautadas de los diferentes lugares de dispensación (Estantería, Emergencia Recetario, Consulta Externa), los informes emitidos por Laboratorio externo Autorizado y Acreditado USAM (No. 26224, 26223 y 26222 informes adjuntos), reportan resultado **CONFORME** con respecto a especificaciones de solución oftálmica para prueba de esterilidad". En virtud de lo anterior, recomendó que: "El Fabricante del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, debe: continuar garantizando su proceso de ESTERILIDAD, confirmado con el análisis y dictamen conforme para esta prueba, el

producto es ESTERIL. Pero debe considerar de vital importancia las características de sus materias primas, especialmente: el tamaño de partícula, “Micronizadas”, que no dañe la membrana ocular, con una solubilidad adecuada, un vehículo o agente dispersante el cual permite una distribución homogénea y máxima solubilidad, que permite mantener distribuida las partículas en suspensión ya que favorece la dosificación requerida, que después de su agitación el producto oftálmico presente un aspecto homogéneo, con el propósito de ofrecer al paciente un producto que cumpla en su totalidad las características de calidad requeridas” (el resaltado es nuestro).

XI. Por medio de memorándum URV N.0326//16, de fecha veinticinco de abril del presente año, la Jefa de la *Unidad de Registro y Visado* de esta Dirección rindió informe sobre el riesgo potencial o real que podrían ocasionar en la salud de las personas los hallazgos documentados en el producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL. Al respecto, informó que: “[...] **el tamaño y la distribución de las partículas puede alterar significativamente la biodisponibilidad del medicamento y por lo tanto su efecto farmacológico, lo cual se manifiesta como aumento de efectos adversos o fallo terapéutico**, los efectos adversos reportados para acetato de prednisolona de aplicación oftálmica son los siguientes: *Úlceras en la superficie del ojo, dolor severo en el ojo, reacción alérgica, dolor de cabeza, presión elevada en el ojo, enturbiamiento de la visión en el centro del ojo (catarata), infección en el ojo, escozor o irritación, visión borrosa o defectuosa, dilatación de la pupila, cambio en el sentido del gusto y erupción o purito. Por lo antes mencionado puede ser que el paciente continúe con el padecimiento previo por el cual se le receto dicho medicamento debido a que el mismo por la variación en sus especificaciones pudo tener problemas de biodisponibilidad y como consiguiente una falla terapéutica la cual debe evaluarse de forma individual en los pacientes que fueron tratados con el producto, dado que los efectos adversos son reportados en la práctica y no con la sola observación de la distribución del activo y el tamaño de las partículas*”.

XII. Por medio de escrito de fecha veintiocho de abril del presente año, suscrito por el Licenciado JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, en su calidad de Apoderado Especial Administrativo y Judicial de *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, titular del establecimiento farmacéutico denominado *Laboratorios LAFAR*, manifestó que con la prueba documental ofrecida en el escrito de contestación de fecha nueve de marzo del presente año, pretende demostrar que su representada estaba debidamente autorizada para la fabricación y comercialización del producto objeto de este procedimiento; que en ningún

momento ha modificado las condiciones de autorización para la fabricación y comercialización del producto y sus renovaciones, para comprobar tal circunstancia presenta Informes de Control de Calidad y Análisis del Producto propios y de terceros; que su representada no fabricó ni distribuyó el medicamento sin contar con los controles de calidad determinados por esta Dirección, lo que demuestra con los Certificados de Análisis del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL e Informes de Análisis de Producto elaborado por el *Laboratorio Especializado de Control de Calidad (LECC)*; que su representada distribuyó el producto observando los lineamientos exigidos por esta Dirección, que no puso a la venta el referido medicamento con alteración o en malas condiciones.

XIII. Por medio de auto de las quince horas con veintiséis minutos del día veintiocho de abril del presente año, se tuvo por parte al Licenciado JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ SÁNCHEZ, en su calidad de Apoderado Especial Administrativo y Judicial de *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, titular del establecimiento farmacéutico denominado *Laboratorios LAFAR* y se ordenó a la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección realizar Auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura en las instalaciones de *Laboratorios LAFAR*, a fin de determinar las posibles causas de los hallazgos documentados en el producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL.

XIV. Por medio de memorándum UIF/096-2016, de fecha cinco de junio del presente año, el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Autoridad Reguladora, remitió Informe Ejecutivo de Inspección, de fecha veintiuno de abril del presente año, por medio del cual se documentó que: *“no se tenía medicamento proveniente del Instituto Salvadoreño del Seguro Social debido a que se nos manifestó que están a la espera por parte de la UACI para realizar las gestiones necesarias y se les informe del monto a reintegrar para que los medicamentos puedan ser retirados del Almacén Central. En esta inspección se sellaron un total de 366 unidades provenientes de droguerías y farmacias”*.

XV. Por medio de memorándum UIF/099-2016, de fecha nueve de mayo del presente año, el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Autoridad Reguladora, remitió informes de inspecciones realizadas en *Laboratorios LAFAR*, en fechas catorce y dieciocho de marzo y en fecha cinco de mayo del presente año, en relación a la devolución de producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, procedente del Ministerio de Salud y el Instituto Salvadoreño del Seguro Social.

XVI. Por medio de memorándum UIF/133-2016, de fecha veintiséis de mayo del presente año, el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Autoridad Reguladora,

informó a la Dirección Ejecutiva de esta sede administrativa que en la Auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura, realizada en *Laboratorios LAFAR*, en fechas doce y trece de mayo del presente año, se verificó que el referido establecimiento farmacéutico cumple para ser certificado con el Informe 32 del Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud.

XVII. Por medio de auto de las diez horas con cincuenta y siete minutos del día diez de junio del presente año, se ordenó a la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, como prueba para mejor proveer, realizar y documentar el inventario y sellado de la materia PREDNISOLONA ACETATO, Lote 140801, del proveedor *Heliantus*, que encontraran en las instalaciones de *Laboratorios LAFAR*, propiedad de *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable* y, además, documentar la trazabilidad física y contable de la referida materia prima. Asimismo, que en caso de encontrar lotes de la materia prima PREDNISOLONA ACETATO distintos al proporcionado por *Laboratorios FARMA*, es decir al número de Lote 140801, que realizaran las acciones correspondientes a fin de decomisar las muestras necesarias, para que las mismas fueran posteriormente analizadas por el *Laboratorio de Análisis Físico-Químico* de esta Dirección.

XVIII. Por medio de memorándum UIF/203-2016, recibido en fecha siete de julio del presente año, el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Autoridad Reguladora, informó que en fecha seis de julio se procedió a muestrear, sellar e inventariar materia prima Prednisolona Acetato.

XIX. Por medio de memorándum UIF/205-2016, recibido en fecha ocho de julio del presente año, el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Autoridad Reguladora, informó que se procedió a sellar mil ochocientos setenta y tres unidades del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL.

XX. Por medio de memorándum DNM.L-020916-292, recibido en fecha seis de septiembre del presente año, suscrito por la Jefa de *Control de Calidad de Análisis Físico Químico* de esta Dirección, informó que: “[...] *Con respecto a la prueba Física, los resultados de la Descripción (apariencia/aspecto), se puede verificar que el polco No es homogéneo, contiene partículas fácilmente sensible al tacto; vistas al microscopio son multiformes de diferentes tamaños, con aspecto de cristales incoloros. NO CONFORME, (Ver anexos fotografías vistas al microscopio) [...]. Por criterio de riesgo, el “Tamaño de partícula” en materia prima destinada para la formulación y fabricación de productos oftálmicos debe ser considerada, por los efectos que origina, los cuales ya fueron expuestos en informe con Ref.DNM.L-180416-156 sobre el*

producto terminado: PREDNIFAR Suspensión oftálmica, fabricado por Laboratorio LAFAR, el cual dio como resultado NO conforme con respecto a tamaño de partícula”.

XXI. Por medio de memorándum UIF/304-2016, recibido en fecha ocho de julio del presente año, suscrito por el Jefe de la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Autoridad Reguladora, informó que se realizó verificación del retiro del mercado del producto PREDNIFAR PREDNISOLONA ACETATO 1% con número de registro sanitario F CERO NUEVE NUEVE CERO UNO SIETE CERO CINCO DOS CERO CERO, sellando en esa ocasión dos mil cuatrocientas cuarenta unidades provenientes del Instituto Salvadoreño del Seguro Social y dos unidades provenientes de Corporación CEFA; indicó además, que se está a la espera de la devolución de dos mil ciento ochenta y nueve unidades por parte del Instituto Salvadoreño del Seguro Social para completar el retiro del mercado.

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.

XXII. 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 actividad probatoria en el procedimiento administrativo sancionador (3); las reglas legales de distribución de la carga de la prueba en el procedimiento administrativo sancionador (4); las Auditorías de Buenas Prácticas de Manufactura (5); y, finalmente, determinar si *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, cometió las infracciones tipificadas en el artículo 79 letras d), n) y q) de la LM (6).

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. Sobre la competencia de la Dirección Ejecutiva de la Dirección Nacional de Medicamentos para iniciar, instruir y decidir expedientes sancionatorios

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 nexo 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 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 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–, 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 en el emplazamiento; 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: resoluciones de autorización de la especialidad farmacéutica PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL y renovación de la misma, por parte del Consejo Salvadoreño de Salud Pública y la Dirección Nacional de Medicamentos, con las que se pretende probar que estaban debidamente autorizados para la fabricación y comercialización del producto objeto de este procedimiento.

Dentro de los hallazgos que preceptúan el presente expediente y que motivan los términos de la acusación plasmados en el emplazamiento, únicamente se encuentra la presunta comisión de las infracciones muy graves consistentes en: modificar por parte del titular, sin autorización previa cualquiera de las condiciones de autorización del medicamento (artículo 79 letra “d”); no cumplir en la fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos, con los controles de calidad determinados por la Dirección (artículo 79 letra “n”); 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 (artículo 79 letra “q”).

En ese orden de ideas y atendiendo a que la fabricación y distribución de medicamentos sin contar con la respectiva autorización no constituye objeto de prueba en el procedimiento administrativo sancionador de mérito, las resoluciones ofrecidas son impertinentes porque no guardan relación entre los hechos objeto del procedimiento y los hechos que son tema de la prueba en el mismo.

b. Prueba documental consistente en: Exámenes visuales de muestras de referencia de producto terminado, Certificados de análisis y Hojas de reportes de análisis para líquidos elaborados por el Departamento de Control de Calidad de *Laboratorios LAFAR*, a los lotes 02415, 03414, 00414 y 05514, del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL; documentos con los cuales se pretende probar que en ningún momento han modificado las condiciones de autorización para la fabricación y comercialización del producto y sus renovaciones, que *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, no fabricó ni distribuyó el medicamento sin contar con los controles de calidad determinados por esta Dirección y tampoco puso a la venta el referido medicamento con alteración o en malas condiciones.

En relación a las condiciones de autorización y los requisitos de calidad, se debe considerar que dentro de las acusaciones formuladas en el presente expediente se encuentran: modificar por parte del titular, sin autorización previa cualquiera de las condiciones de autorización del medicamento (artículo 79 letra “d”); no cumplir en la fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos, con los controles de calidad determinados por la Dirección (artículo 79 letra “n”); 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.

En ese sentido, el artículo 13 de la LM entiende por *control de calidad* a todas las medidas adoptadas, incluyendo el establecimiento de especificaciones, muestreo, análisis, para asegurar que las materias primas, productos intermedios, materiales de embalaje y productos farmacéuticos acabados cumplan con las especificaciones establecidas por la Normas Farmacopéicas como identidad, fuerza, pureza y otras características.

De lo anterior se desprende que los precitados documentos son pertinentes a efectos probatorios, puesto que guardan relación entre los hechos objeto del procedimiento y los hechos que son tema de la prueba en el mismo.

No obstante lo anterior, al llevar a cabo un examen de utilidad de los mismos se deduce que tales certificados e informes de control de calidad, al haber sido desarrollados por el mismo sujeto pasivo del presente expediente, no generan ninguna convicción probatoria en esta autoridad. En ese orden de ideas, no resultan idóneos y deberán ser rechazados por falta de utilidad.

c. Prueba documental consistente en: Informes de Análisis elaborado por el *Laboratorio Especializado en Control de Calidad (LECC)*, a los lotes 00414, 05514 02415 y 02415-2; Informe de Análisis elaborado por el *Instituto de Investigación y Desarrollo Químico Biológico (IQB)*, al lote 03414; Informes de Análisis elaborado por el *Laboratorio de Control de Calidad de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM)*, al lote 03414; todos los análisis fueron realizados al producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, los cuales arrojaron **resultados conformes** en relación a las pruebas de esterilidad, descripción, identificación, determinación de pH, cuantificación de principios activos y volumen de llenado.

Se debe precisar que estos medios probatorios son coincidentes con los hallazgos que preceptúan el presente expediente y que motivan los términos de la acusación plasmados en el emplazamiento; es decir, los medios probatorios en referencia, recaen 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, deberán valorarse atendiendo a su pertinencia, utilidad y conducencia.

Al respecto, se advierte que tales análisis, pese a que recaen sobre el objeto de este expediente y fueron realizados por laboratorios externos debidamente acreditados, es decir, son pertinentes y conducentes, estos no resultan útiles atendiendo a la fecha en que los mismos fueron realizados, pues estos fueron llevados a cabo en los años 2014 y 2015, en fechas próximas a la fabricación de los lotes muestreados por esta Autoridad Reguladora.

Por tanto, si bien los análisis presentados demuestran que el producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, conservaba la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requeridas, estos no logran generar certeza a esta Dirección que dichas condiciones se hayan mantenido en el tiempo, precisamente porque de la fecha en que fueron realizados los análisis ofrecidos por *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, por medio de su apoderado, han transcurrido uno o dos años, según sea el caso. En ese orden de ideas, no resultan idóneos y deberán ser rechazados por falta de utilidad.

Aunado a lo anterior, se observa que también corren agregados al presente expediente:

- a)** Informe de Análisis Físicos realizados a los lotes 02415, 03414, 00414 y 05514, de fechas diecisiete y veinticinco de febrero del presente año, que arrojaron **resultados no conformes**, pues se evidenciaron partículas en forma de cristales con aspecto laminar multiforme, sensibles al tacto;
- b)** Informe de Análisis Físico realizado a la materia prima PREDNISOLONA ACETATO, proporcionada como estándar de referencia por *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, con número de Lote 140801, del proveedor *Heliantus*, con fecha de fabricación 08/2014, fecha de expiración 08/2019 y pureza del 99.0%, en la que también se observaron cristales en forma de láminas multiforme;
- c)** Informe de Análisis Químico realizado al lote 05514, cuyo resultado de principio activo es **no conforme**, ya que presenta una variación entre los valores obtenidos en las diferentes muestras incautadas de los diferentes lugares de dispensación, que fueron tres en total (estantería, emergencia recetario y consulta externa);
- d)** Informes de Análisis Microbiológico al lote 05514, realizados por el Laboratorio Externo Autorizado y Acreditado, *Laboratorio de Control de Calidad de la Universidad Salvadoreña Alberto Masferrer (USAM)*, que reportaron **resultado conforme** con respecto a especificaciones de solución oftálmica para prueba de esterilidad;
- e)** Informe de Análisis Físico-Químico realizado a la materia prima PREDNISOLONA ACETATO, con número de lote interno 0141108 (que según fabricante es lote 140801) y 160212 (que según fabricante es lote 151102) cuya prueba física arrojó un resultado **no conforme**, pues el polvo no es homogéneo, contiene partículas multiformes, con aspecto de cristales incoloros, fácilmente sensibles al tacto.

Los Informes de Análisis Físico-Químico desfavorables fueron ordenados por esta Dirección, por medio de memorándum de fecha siete de enero de este año, sobre el mismo lote de denuncia –lote número 05514– del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, y sobre productos fabricados antes y después del lote de denuncia –lotes número 02415, 03414 y 00414– realizados por el *Laboratorio de Control de*

Calidad de esta Autoridad Reguladora. Asimismo, por medio de auto dictado a las de las diez horas con cincuenta y siete minutos del día diez de junio del presente año, se ordenó como prueba para mejor proveer, la realización Análisis Físico-Químico en lotes de la materia prima PREDNISOLONA ACETATO, distintos al proporcionado por *Laboratorios FARMA*.

Al respecto, se valorará la prueba en su conjunto, atendiendo a las reglas de la comunidad de la prueba.

4. 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 y BUITRÓN RAMÍREZ (2008), *El Procedimiento Administrativo Sancionador*, Volumen I, Editorial Tirant lo Blanch, Valencia].

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 mencionar que los informes remitidos por la *Unidad de Control de Calidad en el Pre y Post Registro de Medicamentos* y la *Unidad de Registro y Visado* de esta Dirección, 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.

Así, los informes remitidos por el *Laboratorio de Control de Calidad de Análisis Físico Químico* de esta Dirección, establecen hallazgos en el producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, consistentes en no conformidad en la cuantificación de principio activo del lote 05514 y cristales en forma de láminas multiformes en los lotes 05514, 02415, 03414 y 00414 de la precitada especialidad farmacéutica y en la materia prima PREDNISOLONA ACETATO, con número de lote interno 141108 y 160212. Además, del informe rendido por la *Unidad de Registro y Visado*, en relación al riesgo potencial o real que las inconformidades encontradas en el producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, podrían ocasionar en la población se evidenció que *“el tamaño y la distribución de las partículas puede alterar significativamente la biodisponibilidad del medicamento y por lo tanto su efecto farmacológico, lo cual se manifiesta como aumento de efectos adversos o fallo terapéutico”*.

Para ello, *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, no obstante presentó prueba documental, la misma no resulta *pertinente, conducente y útil* en orden a desvirtuar los hallazgos documentados en el caso de marras.

5. Sobre las Auditorías de Buenas Prácticas de Manufactura

Tal como se ha venido sosteniendo, dentro de los hallazgos que preceptúan el presente expediente y que motivan los términos de la acusación plasmados en el emplazamiento, se encuentra la presunta comisión de las infracciones muy graves consistentes en: modificar por parte del titular, sin autorización previa cualquiera de las condiciones de autorización del

medicamento (artículo 79 letra “d”); no cumplir en la fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos, con los controles de calidad determinados por la Dirección (artículo 79 letra “n”); 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 (artículo 79 letra “q”).

De lo anterior se colige que el objeto de la presente controversia deviene de cuestionamientos realizados a los controles de calidad –definidos en el artículo 13 de la LM como *“Todas las medidas adoptadas, incluyendo el establecimiento de especificaciones, muestreo, análisis, para asegurar que las materias primas, productos intermedios, materiales de embalaje y productos farmacéuticos acabados cumplan con las especificaciones establecidas por la Normas Farmacopéicas como identidad, fuerza, pureza y otras características”*– y a las condiciones de comercialización, distribución y conservación de medicamentos exigidas por esta Dirección –que, en términos generales comprenden los procedimientos técnicos legales, en virtud de los cuales esta Autoridad Reguladora verifica que, previo a su comercialización, todo medicamento cumple con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia–.

En se sentido, como una buena práctica de regulación, esta Dirección Ejecutiva ordenó, en el auto de las quince horas con veintiséis minutos del día veintiocho de abril del presente año, que se practicara Auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura en las instalaciones de *Laboratorios LAFAR*, cuyo titular es *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, a fin de tener certeza acerca de las causas que originaron los hallazgos documentados en el producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL.

Así, se reitera que 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 memorándum No. UIF/133-2016, de fecha veintiséis de mayo del presente año, la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección realizó Auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura, en fechas doce y trece de mayo de este año, en las instalaciones de *Laboratorios*

LAFAR. En el referido memorándum se concluye que: “[...] **laboratorios LAFAR cumple para ser certificado con el informe 32 de la OMS y se remite para su consideración**”.

Lo anterior, toda vez que, como se hizo constar en Acta de Auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura, de fecha trece de mayo del presente año, suscrita por delegados inspectores de esta Dirección, *Laboratorios LAFAR* solventó las no conformidades de criterio crítico, en cuanto a documentación y equipos, encontradas en auditoría realizada con anterioridad.

6. Sobre la comisión de las infracciones tipificadas en el artículo 79 letras d), n) y q) y determinar si *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable* cometió las infracciones atribuidas

A. La LM prevé una serie de obligaciones que deben de cumplir los administrados que pretendan dedicarse a la fabricación, importación, exportación, distribución, comercialización, almacenamiento, transporte, dispensación, prescripción, experimentación o promoción de productos farmacéuticos.

En concordancia a ello, *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, previo a dedicarse a la fabricación, almacenamiento, distribución y comercialización del producto objeto de este procedimiento, debió –como en efecto lo ha hecho– contar con la debida autorización por parte de este ente regulador, cumplimentando los requisitos establecidos en los artículos 19 y siguientes del Reglamento General de la Ley de Medicamentos –en adelante RGLM–, a fin que las actividades que realizara no cayeran en el campo de lo ilícito.

Pero, además debió cumplir con las condiciones de fabricación, almacenamiento, distribución, comercialización y conservación de medicamentos, así como con los controles de calidad determinados por esta Dirección.

B. Respecto a la atribución de las infracciones muy graves contenidas en el artículo 79 letras d) y q) de la LM, que literalmente prescriben que se considera infracción muy grave modificar por parte del titular, sin autorización previa cualquiera de las condiciones de autorización del medicamento 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.

Del análisis efectuado a cada uno de los medios de prueba que obran en este expediente de mérito, esta Autoridad no puede tener por establecido el cometimiento de las infracciones antes aludidas, por parte de *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*.

Lo anterior, habida cuenta que según consta en los análisis físicos realizados por el *Laboratorio de Control de Calidad*, se logró comprobar que las anomalías evidenciadas en el

producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, se debían a la utilización de materia prima no adecuada; de ahí que, no estamos frente al caso de un medicamento alterado, en malas condiciones, ni tampoco implica una modificación a las condiciones de autorización.

En concordancia a ello, es pertinente sobreseer a *Laboratorios FARMA*, por la presunta comisión de las infracciones muy graves contenidas en el artículo 79 letras d) y q) de la LM.

C. Finalmente, en relación a la atribución de la infracción muy grave contenida en el artículo 79 letra n) de la LM, que literalmente prescribe 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.

Al respecto, el *control de calidad* es un concepto jurídico determinado por el artículo 13 de la LM, que comprende: *“Todas las medidas adoptadas, incluyendo el establecimiento de especificaciones, **muestreo, análisis, para asegurar que las materias primas, productos intermedios, materiales de embalaje y productos farmacéuticos acabados** cumplan con las especificaciones establecidas por la Normas Farmacopéicas como identidad, fuerza, pureza y otras características”* (el resaltado es nuestro).

En concordancia con lo antes expuesto, los controles de calidad pueden efectuarse no sólo sobre productos terminados, sino también, entre otros, sobre la materia prima.

En ese sentido, el cuestionamiento realizado por esta sede administrativa a aspectos relativos a la calidad del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, no deviene de la evaluación microbiana realizada a la referida especialidad farmacéutica, pues como ha quedado evidenciado, dicho producto cumple con los requerimientos microbiológicos requeridos para esta forma farmacéutica.

Los señalamientos devienen más bien de los resultados arrojados por las evaluaciones físico-químicas llevadas a cabo por el *Laboratorio de Control de Calidad* de esta Dirección, sobre los lotes 05514, 02415, 03414 y 00414, del producto terminado PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL.

En concordancia con lo ya expuesto, los certificados de análisis de producto farmacéutico, según se desprende de la dicción literal del numeral 6) del artículo 3 del RGLM, son documentos relativos a: *“las **especificaciones del producto** o de las **materias primas**, donde se anotan los resultados de los análisis realizados a las materias primas y materiales empleados en la elaboración del producto, así como los resultados de los análisis practicados al*

producto en proceso, a granel o terminado, para asegurar el ajuste del mismo a las especificaciones” (el resaltado es nuestro).

Al respecto, *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, no presentó prueba útil, pertinente y conducente, tendiente a desvirtuar los hallazgos físico-químicos documentados en el producto terminado PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL.

En ese mismo sentido, corren agregados al presente expediente los Certificados de Análisis del fabricante de la materia prima PREDNISOLONA ACETATO, utilizada por *Laboratorios LAFAR*, para la fabricación del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL.

Sin embargo, del contenido de los referidos análisis, tal como fue advertido por el *Laboratorio de Control de Calidad*, se desprende que el tamaño de partícula evidenciado oscila entre los 30 µm y los 20 µm.

Tomando en consideración que, de acuerdo a la Farmacopea de Estados Unidos (USP por sus siglas en inglés), edición 39, año 2016, apartado “Pruebas Físicas / <771> Productos Oftálmicos”, específicamente en lo referente a “Suspensiones”, se establece que el tamaño de partícula para la elaboración del producto en cuestión debe ser menor a 10 µm, se logra comprobar el incumplimiento al requerimiento de calidad efectuado por esta Autoridad Reguladora en la materia prima.

Por tanto, se configura la comisión de la infracción muy grave contenida en el artículo 79 letra n) de la LM respecto a no cumplir en la fabricación, importación, exportación y distribución de medicamentos, con los controles de calidad determinados por la Dirección, concretamente, del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL.

XXIII. Habiéndose probado la infracción al artículo 79 letra n) de la LM, corresponde establecer la sanción que ha de atribuírsele como consecuencia de la comisión de tal infracción.

A. Al respecto, el artículo 80 de la LM determina que las posibles sanciones a imponer, por la realización de una conducta constitutiva de infracción a la LM, son: a) multas; b) suspensión de la autorización otorgada por la Dirección; c) revocatoria de la autorización otorgada por la Dirección; y, d) cancelación del registro de los medicamentos, productos naturales, vitamínicos y otros que ofrezcan acción terapéutica.

B. Para ello, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 81 de la LM, podrá tomarse en cuenta los siguientes criterios: la capacidad económica del infractor y la trascendencia en perjuicio de la sociedad y las circunstancias en que se cometió la infracción.

C. En el presente caso, la sanción correspondiente a la infracción cometida y regulada en el artículo 79 letra n) la encontramos en el artículo 84 letra b), correspondiente a la revocación de la autorización de funcionamiento del establecimiento.

XXIV. Ahora bien, tomando en consideración que esta Dirección ha tenido certeza de la comisión de la infracción regulada en el artículo 79 letra n) de la LM y que la sanción que le corresponde es la revocatoria de la autorización de funcionamiento del establecimiento denominado *Laboratorios LAFAR* –artículo 84 letra b) de la LM–, se considera oportuno realizar algunas consideraciones respecto al principio de proporcionalidad:

A. La Sala de lo Constitucional, mediante sentencia pronunciada a las catorce horas cuarenta y siete minutos del veintiséis de abril del año dos mil seis, en el proceso de amparo número 134-2005, señaló que: “[...] *el principio de proporcionalidad exige que los medios soberanos utilizados en las intervenciones del Estado en la esfera privada, deben mantener una proporción adecuada a los fines perseguidos [...]*”.

Además, determinó que: “[...] *la proporcionalidad de una regulación o acto ha de establecerse con referencia al objeto de protección y ordenación intentado en cada supuesto, con íntima vinculación al derecho fundamental que resulte o pudiere resultar lesionado [...]*”.

En ese orden, el principio de proporcionalidad, se encuentra configurado por tres sub-principios: idoneidad (i), necesidad (ii) y proporcionalidad en sentido estricto (iii).

La *idoneidad* comporta la exigencia de que las prohibiciones y las actuaciones de la administración sean útiles para alcanzar la protección bienes jurídicos tutelados por la LM; dentro de tales bienes jurídicos tutelados se encuentran la calidad, eficiencia, seguridad, seguridad, calidad, accesibilidad, disponibilidad y uso racional de los medicamentos.

La *necesidad* supone una valoración de los actos de gravamen como un mal que solo deviene legítimo en la medida en que no exista un medio de eficacia equivalente para alcanzar los fines de protección; es decir, si es necesario la revocatoria de la autorización de funcionamiento de *Laboratorios LAFAR*, a tenor de lo que establece el artículo 84 letra b) de la LM, o si en dado caso pueda existir soluciones alternas menos gravosas para el administrado en relación con el daño ocasionado y/o potencial a ocasionar a la población.

La *proporcionalidad en sentido estricto* exige que los beneficios que se deriven de la protección legal de bienes jurídicos superen los costos que representa dicha protección para

los derechos afectados; en ese sentido, la revocatorio de la autorización de funcionamiento del establecimiento sería una medida más costosa para la población, que para el sujeto pasivo, tomando en consideración que se lesionarían los bienes jurídicos de disponibilidad y accesibilidad de los medicamentos hacia la población.

En definitiva, se destaca que uno de los elementos del principio en referencia, “[...] es la ponderación de intereses, a fin de determinar la existencia de una relación razonable o proporcionada de la medida con la importancia del bien jurídico que se persigue proteger [...]”.

En ese sentido, este principio va dirigido a realizar un juicio relacional entre el bien jurídico tutelado y el daño que se produciría por el acto o la resolución que se dicte. Se propugna así que la afectación del interés particular guarde relación razonable con el daño o la importancia del interés colectivo que se trata de salvaguardar, por lo que, en supuestos como el que se analiza, ante una afectación mínima del interés general, la administración deberá abstenerse de crear un daño mayor al administrado a través de la sanción.

B. En ese orden de ideas, atendiendo al principio de proporcionalidad, no obstante haberse comprobado la comisión de la infracción muy grave tipificada en el artículo 79 letra n) de la LM, al realizar un juicio de valor entre los bienes jurídicos protegidos y los bienes jurídicos que resultarían lesionados ante la revocatoria de la autorización de funcionamiento del establecimiento, ésta medida resultaría más costosa para la población que para el sujeto pasivo del presente expediente.

Aunado a la precisión realizada en el párrafo que antecede, la aplicación del referido principio se vuelve lógica, en ocasión que, de manera sobrevenida al inicio de este procedimiento sancionatorio, *Laboratorios LAFAR* ha cumplido con los parámetros exigidos en el Reglamento Técnico Centroamericano y su Guía de Verificación, RTCA 11.03.42:07, Productos Farmacéuticos. Medicamentos de Uso Humano. Buenas Prácticas de Manufactura para la Industria Farmacéutica, aprobados en la Resolución No. 339-2014 (COMIECO-LXVII).

Por ello, esta Autoridad Reguladora no ejercerá la potestad sancionadora de la que se encuentra investida, según lo dispone el artículo 11 letra g) y 85 de la LM, pero sí ejercerá otra de las potestades de las que se encuentra revestida, según lo dispone el artículo 117 del RGLM, en el sentido de ordenar la destrucción de: a) la materia prima PREDNISOLONA ACETATO, con número de Lote Interno 141108 y fecha de vencimiento

catorce de agosto del presente año; y, b) la materia prima PREDNISOLONA ACETATO, con número de Lote Interno 160212 y fecha de vencimiento veinticuatro de noviembre de dos mil veinte, ambos lotes del proveedor *Heliantus*, del fabricante *Tianjin Tian Mao Technology Development Corp. LTD*.

Lo anterior, habida cuenta que, flagrada la desproporcionalidad de revocar la autorización de funcionamiento de *Labortatorio LAFAR*, tal sanción sería inválida.

Asimismo, toda vez que se ha documentado la existencia de hallazgos físico-químicos en el lote 05514, así como hallazgos físicos en los lotes 02415, 03414 y 00414, del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, con número de registro sanitario F099017052000, fabricado por *Laboratorios LAFAR*, cuyo titular es *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, también se ordena la destrucción de los mismos.

Finalmente, advirtiendo que *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, ha indicado que, en orden a garantizar la calidad de sus procesos, adoptará las siguientes medidas: “1) Solicitaremos al fabricante, Materia Prima PREDNISOLONA ACETATO micronizada, con tamaño de 5 micras; 2) Implementaremos pruebas para garantizar el tamaño de partícula como parte de las especificaciones para la aprobación del ingreso de materias primas; 3) Realizaremos una evaluación y mejoramiento de la técnica de fabricación, de manera que se garantice la homogeneidad de la materia prima en el producto final; 4) Ejecución de pruebas piloto con las mejoras a los procesos; y 5) Someter a pruebas de estabilidad acelerada y largo plazo los primeros tres lotes fabricados con las medidas implementadas, notificando por escrito a esta Dirección los avances del proceso para su debido seguimiento y supervisión”, esta Dirección tiene a bien autorizar la implementación de las referidas medidas, no sin antes aclarar que, en caso que la adopción de estas implique un cambio posterior al registro, deberá agotarse previamente el procedimiento establecido en la LM, su Reglamento y la Guía del Usuario para Trámites Post-Registro de Productos Farmacéuticos.

En consecuencia, se ordena a la *Unidad de Inspección y Fiscalización* que realice las inspecciones de seguimiento necesarias, a efecto de constatar y documentar la correcta ejecución de las medidas propuestas por el sujeto pasivo del presente expediente.

XXV. 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 Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable, por las infracciones reguladas en el artículo 79 letras d) y q) de la LM;*

b) *Ordénesse a Laboratorios FARMA, 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 la materia prima PREDNISOLONA ACETATO, proporcionada como estándar de referencia, con número de Lote 140801, del proveedor *Heliantus*, con fecha de fabricación 08/2014 y fecha de expiración 08/2019, según lo establecido en el romano XVIII 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;

c) *Ordénesse a Laboratorios FARMA, 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 los lotes 02415, 03414, 00414 y 05514, del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, con número de registro sanitario F099017052000, según lo establecido en el romano XVIII 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) *Ordénesse a la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, que realice las acciones necesarias en orden a constatar y documentar la destrucción de la materia prima PREDNISOLONA ACETATO y los lotes 02415, 03414, 00414 y 05514, del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, con número de registro sanitario F099017052000.*

e) *Ordénesse a la *Unidad de Inspección y Fiscalización* de esta Dirección, que realice las inspecciones de seguimiento necesarias en orden a constatar y documentar la correcta ejecución de las medidas propuestas por *Laboratorios FARMA, Sociedad Anónima de Capital Variable*, tendientes a asegurar la calidad en sus procesos de fabricación.*

f) Levántense la medida precautoria ordenada en el presente caso, por medio de la resolución dictada a las diez horas con cuarenta y nueve minutos del día uno de marzo del presente año, respecto de los demás lotes del producto PREDNIFAR® PREDNISOLONA ACETATO 1% SUSPENSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, que se encuentran sellados en las instalaciones de *Laboratorios LAFAR*.

g) Notifíquese.-

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