

Análisis de las modificaciones a las condiciones de registro y las propuestas regulatorias para trámites sin homoclave





QFB. Maricela Plascencia.

Sin duda alguna, cualquier cambio regulatorio que se realice en el sector salud, debe exponerse y analizarse para evitar confusiones; por ello, la Asociación Mexicana de Profesionales en Regulación Sanitaria (AMEPRES) realizó el curso *Análisis de las modificaciones a las condiciones de registro y las propuestas regulatorias para trámites sin homoclave*, mismo que contó con diversos expertos en la materia.

La QFB. Maricela Plascencia, Consultoría independiente, presentó la primera ponencia titulada *Conceptos generales sobre las modificaciones a las condiciones de registro (MCR)* y recordó que la Ley General de Salud (LSG), en su Art. 206 establece que “se considera adulterado un producto cuando:

- I. Su naturaleza o composición no correspondan a aquéllas con que se etiquete, anuncie, expendan, suministre o cuando no correspondan a las especificaciones de su autorización, o
- II. Haya sufrido tratamiento que disimule su alteración, se encubran defectos en su proceso o en la calidad sanitaria de las materias primas utilizadas”.

Autorización sanitaria

Continuó exponiendo el marco legal y enunció en resumen los siguientes artículos que conciernen al tema:

Art. 222. La Secretaría de Salud (SSa) sólo concederá la autorización correspondiente a los medicamentos, cuando se demuestre que las sustancias que contengan reúnan las características de seguridad y eficacia exigidas, y tomará en cuenta, en su caso, lo dispuesto por el Art. 428 de la LGS.

Art. 368. La autorización sanitaria es el acto administrativo mediante el cual la autoridad sanitaria competente permite a una persona pública o privada, realizar actividades relacionadas con la salud humana, en los casos y con los requisitos y las modalidades que determine la LGS y demás disposiciones generales aplicables. Las autorizaciones sanitarias tendrán el carácter de licencias, permisos, registros o tarjetas de control sanitario.

Registro sanitario

Art. 376. Requieren registro sanitario los medicamentos, estupefacientes, sustancias psicotrópicas y productos que los contengan; equipos médicos, prótesis, órtesis, ayudas funcionales, agentes de diagnóstico, insumos de uso odontológico, materiales quirúrgicos, de curación y productos higiénicos, estos últimos en los términos de la Fracción VI del Art. 262 de la LGS, así como los plaguicidas, nutrientes vegetales y sustancias tóxicas o peligrosas.

Recalcó que el registro sólo podrá ser otorgado por la SSa, éste tendrá una vigencia de cinco años, sin perjuicio de lo establecido en el Art. 378 de la LGS, dicho registro podrá prorrogarse por plazos iguales, a solicitud del interesado, en los términos que establezcan las disposiciones reglamentarias. Si no se solicita la prórroga dentro del plazo establecido para ello o bien se cambia o modifica el producto o fabricante de materia prima, sin previa autorización de la autoridad sanitaria, ésta procederá a cancelar o revocar el registro correspondiente.

Alopáticos

Con base en lo que establece el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), en su Art. 167: “Para obtener el registro sanitario de un medicamento alopático se deberá presentar,

- I. La información técnica y científica que demuestre:
 - a. La identidad y pureza de sus componentes de acuerdo con lo que establece la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y sus suplementos.
 - b. La estabilidad del producto terminado conforme a las normas correspondientes.
 - c. La eficacia terapéutica y seguridad de acuerdo con la información científica que corresponda.
- II. La información para prescribir, en sus versiones amplia y reducida.
- III. El proyecto de etiqueta”.

Cabe mencionar que cuando en la FEUM y sus suplementos no exista la información pertinente, podrá utilizarse la información de farmacopeas de otros

países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones y recomendaciones de organismos especializados u otras fuentes de información científica internacional.

En el caso de la obtención del registro sanitario de medicamentos alopáticos de fabricación extranjera, la QFB. Plascencia recordó que el Art. 170 indica que “además de cumplir con lo establecido en el Art. 167, se anexarán a la solicitud los siguientes documentos:

- I. El certificado de libre venta expedido por la autoridad sanitaria del país de origen.
- II. El certificado de que la empresa cuenta con el permiso para fabricar medicamentos y constancia de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) expedida por la autoridad correspondiente del país de origen.
- III. La carta de representación, cuando el laboratorio que lo fabrique en el extranjero no sea filial o casa matriz del laboratorio solicitante del registro”.

Biomedicamentos

En lo que concierne a los biomedicamentos, para obtener su registro sanitario el Art. 177 expresa que se requiere presentar la solicitud en el formato oficial, al que se anexará la siguiente información:

I. La monografía del biofármaco, composición y fórmula.
II. El origen e historia del banco celular maestro, el gene, la construcción del sistema de expresión vector-hospedero para la proteína de interés y la caracterización relevante del genotipo y fenotipo.
III. El resumen del proceso de fabricación: cepa o línea celular, fermentación, separación y purificación.
IV. Los métodos analíticos: físicos, químicos y biológicos.
V. La validación del proveedor de acuerdo con las BPF, que el producto cumple con las especificaciones predeterminadas.
VI. La monografía del medicamento: forma farmacéutica, especificaciones cualitativas y cuantitativas.
VII. El proceso de fabricación: formulación, llenado y acondicionamiento.
VIII. Proyectos, en su caso, de etiqueta y del instructivo correspondiente, así como las especificaciones de los envases primario y secundario.
IX. Los estudios <i>in vitro</i> o clínicos que señale la SSa.

Modificación de condiciones

Cualquier modificación que se pretenda efectuar a las condiciones en que fueron registrados los insumos, deberá autorizarse previamente por la SSa, para lo cual se presentará la información técnica, científica y jurídica, si corresponde, que justifique dicha modificación. En caso de que se realicen cambios de fármacos, forma farmacéutica o en la formulación, se solicitará un nuevo registro, excepto cuando se trate de una reformulación indicada o acordada por la SSa, como lo señala el Art. 184.

Y añadió que en el caso de cambio de distribuidor, se acompañarán, además, los proyectos de etiqueta o contraetiqueta, cuando se requiera, por duplicado en idioma español. Si se trata de insumos con presentación exclusiva para instituciones públicas de salud o seguridad social, se anexará copia de la clave correspondiente en el Cuadro Básico o en el Catálogo de Insumos y, en el caso de fuentes de radiación, copia de la licencia correspondiente.

Tiempos de respuesta

La SSa resolverá, como se indica en el Art. 186, las solicitudes de modificaciones a las condiciones de registro de cualquier medicamento de conformidad bajo los siguientes plazos:

I. En 45 días.	Cuando se trate de modificaciones que impliquen cambios en el proceso de producción.
II. En 30 días.	Cuando se trate de modificaciones a: a. El plazo de caducidad. b. Los aditivos, sin cambio en la forma farmacéutica. c. Los envases primarios. d. El cambio de fabricación nacional a fabricación extranjera, sin modificaciones en el proceso de producción. e. El cambio de fabricación extranjera a fabricación nacional, sin modificación en el proceso de producción.
III. En 20 días.	Cuando se trate de modificaciones a: a. El nombre o domicilio del titular del registro sin cambio en el proceso de producción. b. El nombre comercial del medicamento. c. El nombre o domicilio del fabricante extranjero, sin cambio en el proceso de producción. d. La presentación y el contenido de los envases. e. Los envases secundarios. f. Las condiciones de venta y suministro al público, sin cambios de indicación terapéutica ni de formulación.

En caso de que la SSa no resuelva dentro de los plazos antes señalados se entenderá procedente la solicitud. Cuando se solicite más de un tipo de modificación al registro, el plazo máximo de respuesta será igual al mayor de los que resulten aplicables, y si se presenta solicitud de modificación a las condiciones de registro con dictamen expedido por Tercero Autorizado por la SSa, ésta la resolverá en un plazo de 15 días.

Cesión de derechos

En caso de que se trate de una cesión de derechos de un registro sanitario de los insumos, la QFB. Plascencia mencionó que el Art. 190 explica que se deberá comunicar por escrito a la SSa por el titular del mismo, en un plazo no mayor de 30 días a partir de la fecha en que se realizó. A esta comunicación se anexarán los documentos en los que conste la cesión y los proyectos de etiqueta por duplicado en los que se exprese el nuevo titular.

Panorama internacional

A continuación el QFB. Aurelio De Gyves López, integrante del Consejo Directivo de la AMEPRES, expuso *El estatus internacional sobre las MCR. Visión de la FDA, EMA e ICH*. Inició explicando que la European Medicines Agency (EMA) denomina “variaciones” a las MCR.



QFB. Aurelio De Gyves López.

Modalidades de registro ante la EMA	
Procedimiento centralizado	Procedimiento de solicitud de registro que consiste en la solicitud simultánea en los 28 países miembros de la Unión Europea a partir de un solo expediente de solicitud. País líder: Estado miembro de referencia. Agencia reguladora: Comisión Europea (CE). EMA órgano auxiliar de la CE.
Procedimiento descentralizado	Procedimiento de solicitud de registro que consiste en la solicitud simultánea en los 28 países miembros de la UE a partir de un solo expediente de solicitud. País líder: Estado miembro de referencia. Agencia reguladora: CE. EMA órgano auxiliar de la CE.
Procedimiento de autorización nacional	Procedimiento de solicitud de registro que se basa en el reconocimiento de un registro ya aprobado en un país miembro de la UE. Agencia reguladora: autoridad nacional competente (proceso más común).

El QFB. De Gyves López agregó que la EMA clasifica las MCR, de la siguiente manera:

Menores Tipo I A (*Do and tell*)

- No requieren autorización para su implementación.
- Deben notificarse en un plazo de 12 meses.
- No tienen impacto en la calidad, seguridad y eficacia.
- MCR administrativas sin cambio en la formulación ni en el proceso de fabricación.

Menores Tipo I B (*Tell, wait and do*)

- Requieren autorización para su implementación.
- Pueden tener impacto en la calidad, seguridad y eficacia.
- MCR técnicas sin cambio en la composición ni en el proceso de fabricación.

Mayores Tipo II (*Tell, wait and do*)

- Requieren autorización para su implementación.
- Pueden tener impacto en la calidad, seguridad y eficacia.
- MCR técnicas con cambio en la composición y en proceso de fabricación.

Para la Food & Drug Administration (FDA), las MCR son denominadas “Post Approval Change” y su clasificación es la siguiente:

Cambio mayor: tiene un potencial sustancial de producir un efecto adverso en la identidad, potencia, calidad y pureza de un medicamento, seguridad y eficacia. Requiere aprobación de la FDA antes de la distribución del medicamento fabricado después del cambio.

Por ejemplo:

- Cambio de planta de fabricación.
- Cuando las nuevas instalaciones no han sido aprobadas por la FDA.
- Fabricación de medicamentos donde los componentes controlan la liberación del fármaco.
- Se fabrican o procesan productos de liberación modificada; por ejemplo, productos transdérmicos, a base de liposomas, inhalación, etc.
- Fabricación aséptica con cambio de proceso de fabricación.

Cambio moderado: tiene un potencial moderado de producir un efecto adverso en la identidad, potencia, calidad y pureza de un medicamento, seguridad y eficacia.

Por ejemplo:

- Cambio a diferente planta no incluido en cambios mayores.
- Fabricación aséptica sin cambio de proceso de fabricación.
- Cambio de laboratorio de análisis.

Cambio menor: tiene un potencial mínimo de tener un efecto adverso en la identidad, potencia, calidad pureza del medicamento. Requiere notificación a la FDA en el Reporte Anual de Producto (RAP).

Por ejemplo:

- Cambio de acondicionador secundario.
- Cambio o adición de fabricante de productos intermedios.
- Cambio de contratista de esterilización, sin cambio en el proceso.
- Cambio de instalaciones de fabricación de un producto con esterilización terminal a otras instalaciones en la misma planta.

Visión de la autoridad mexicana

A continuación, el QFB. Iván Omar Calderón Lojero, Gerente de Herbolarios, Homeopáticos y Medicamentos Alternativos, de la Comisión de Autorización Sanitaria (CAS) de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), realizó su ponencia y dijo que para la autoridad, existen tres tipos de MCR:

- **Administrativas.** Referentes a cambios en la razón social, domicilio, distribuidor, cesión de derechos, nombre y modificaciones a las condiciones.
- **Técnicas.** Relacionadas a las condiciones y el proceso de los fármacos y medicamentos.
- **Médicas.** Que son las actualizaciones y modificaciones al respecto.

Agregó que existen diversas áreas de oportunidad en donde poner mayor atención, tales como:

- Inadecuada clasificación.
- Expediente deficiente.
- Calidad.
- Seguridad y eficacia.



QFB. Iván Omar Calderón
Lojero.

Por su parte, el QFB. Jaime Óscar Juárez Solís, Verificador Especializado de CAS, de la COFEPRIS, presentó diversas tablas en las cuales se exponen de manera práctica las modificaciones con homoclave, quedando de la siguiente manera:

Cambios del sitio de fabricación	
Homoclave	Modalidad
COFEPRIS-04-014-A	Solicitud de modificación al registro sanitario de medicamentos, por cambio de fabricación nacional a extranjera y de extranjera a nacional. Modalidad A. Cambio de fabricación extranjera a nacional de medicamentos homeopáticos.
COFEPRIS-04-014-B	Solicitud de modificación al registro sanitario de medicamentos, por cambio de fabricación extranjera a nacional Modalidad B. Cambio de fabricación extranjera a nacional de medicamentos alopáticos y vitamínicos.
COFEPRIS-04-014-C	Solicitud de modificación al registro sanitario de medicamentos, por cambio de fabricación nacional a extranjera. Modalidad C. Cambio de fabricación nacional a extranjera de medicamentos.
COFEPRIS-04-014-D	Solicitud de modificación al registro sanitario de medicamentos, por cambio de fabricación nacional a extranjera y de extranjera a nacional. Modalidad D. Cambio de fabricación extranjera a nacional de medicamentos herbolarios.

Sin cambio en el proceso de fabricación	
Homoclave	Modalidad
COFEPRIS-04-015-A	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad A. Modificación de nombre o domicilio del titular del registro o del maquilador nacional.
COFEPRIS-04-015-B	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad B. Modificación del nombre comercial del medicamento.
COFEPRIS-04-015-C	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad C. Modificación del envase secundario.
COFEPRIS-04-015-D	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad D. Modificación a los textos de información para prescribir en sus versiones amplia y reducida.
COFEPRIS-04-015-E	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad E. Modificación a las condiciones de venta y suministro al público.
COFEPRIS-04-015-F	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad F. Modificación a la presentación y el contenido de envases.
COFEPRIS-04-015-G	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad G. Modificación por cambio de aditivos o excipientes sin cambios en la forma farmacéutica o principios activos.
COFEPRIS-04-015-H	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad H. Modificación por cambio de envase primario.

Homoclave	Modalidad
COFEPRIS-04-015-I	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad I. Modificación al plazo de caducidad.
COFEPRIS-04-015-J	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad J. Modificación por cambio de indicación terapéutica.
COFEPRIS-04-015-K	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad K. Modificación de medicamentos genéricos.
COFEPRIS-04-015-L	Modificación a las condiciones de registro sanitario de medicamentos sin cambio en el proceso de fabricación. Modalidad L. Cesión de derechos.

Sin cambio en el proceso de fabricación	
Homoclave	Modalidad
COFEPRIS-04-016	Modificación a las condiciones del registro sanitario de medicamentos con cambio en los procesos de fabricación.



QFB. Jaime Óscar Juárez Solís.

A manera de resumen, las conclusiones del QFB. Juárez Solís fueron:

- Los procesos de fabricación están en una constante evolución tecnológica que obliga a los fabricantes de medicamentos a innovar e implementar constantemente estas nuevas tendencias para el mejoramiento de sus productos y esto conlleva a realizar modificaciones a las condiciones de registro sin obviar el continuar garantizando la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos.
- Los procesos tecnológicos evolutivos son aplicados en equipos de producción, materias primas, fármacos, formas farmacéuticas, envases primarios, entre otros, y son originados para el mejoramiento de sus procesos, rendimientos, costos y mercadotecnia, sin olvidar el objetivo inicial que es asegurar la calidad, seguridad y eficacia de sus productos.
- Los procesos tecnológicos evolutivos también forman parte del desarrollo e implementación de mejoras regulatorias por parte la autoridad, esta mejora se debe enfocar en los procesos de atención y evaluación de la información que debe presentar, sin perder de vista la esencia de la misión de la COFEPRIS que es proteger a la población contra riesgos a la salud provocados por el uso y consumo de insumos para la salud.

Y agregó: “Dentro de las mejoras que se están proponiendo está buscar una convergencia en dar una mejor atención efectiva con una eficacia que dé como resultado el beneficio de los procesos regulatorios y dar a la población productos que cumplan con sus necesidades”.

Dichas mejoras se proponen para:

- Hacer una adecuada clasificación conforme a la información que presente el usuario, de los tipos de modificaciones que los fabricantes realizan en su proceso o productos.
- Identificar qué tipo de modificaciones serán presentadas a la autoridad para su autorización.
- Identificar las modificaciones que no requieren dar aviso a la autoridad y sólo reportarlas en el RAP.
- Identificar las modificaciones que pueden ser implementadas inmediatamente una vez que sometan su petición de una MCR. [A](#)

