


# Consideraciones en las modificaciones , clasificación de niveles conforme riesgo

Ramón Rodríguez Hernández

31/Oct/2016

## **Consideraciones en las modificaciones , clasificación de niveles conforme riesgo**

1. NORMA Oficial Mexicana NOMo73SSA12015,  
Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de  
remedios herbolarios.
2. SUPAC(Scale Up Post approval change) FDA  
Escalamiento y cambios aprobados después de la  
obtención del registro sanitario



## **Causas frecuentes de modificaciones posteriores a la obtención de registro sanitario de un medicamento**


1. Cambio del sitio de fabricación
2. Tamaño de lote
3. Cambio en el equipo o proceso de fabricación
4. Cambio en componentes y en cantidades

## Clasificación de cambio de conforme a los niveles de riesgo

Nivel 1. Modificaciones menores. “**unlikely** to have detectable impact”. “changes are those that are unlikely to have any detectable impact on formulation quality and performance”.

Nivel 2. Modificaciones moderadas. “**could have** significant impact”. “changes are those that could have a significant impact on formulation quality and performance.”

Nivel 3. Modificaciones mayores. “**likely** to have significant impact”. “changes are those that are likely to have a significant impact on formulation quality and performance affecting all therapeutic ranges of the drug”



1. NORMA Oficial Mexicana NOM073SSA12015,  
Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de  
remedios herbolarios.

10.21 Estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones  
de registro sanitario. Las modificaciones que requieren presentar  
estudios de estabilidad son:

10.21 Estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro sanitario. Las modificaciones que requieren presentar estudios de estabilidad son:

10.21.1 Cambio de aditivos sin cambios en la forma farmacéutica o fármacos.

10.21.1.1 Esta modalidad contempla los siguientes niveles de modificación:

Nivel 1 MODIFICACIONES MENORES	Nivel 2 MODIFICACIONES MODERADAS	Nivel 3 MODIFICACIONES MAYORES																																		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Eliminación parcial o total de un componente que afecta el color o sabor del medicamento.</li> <li>- Cambio o eliminación del ingrediente de la tinta para impresión sobre el medicamento por otro ingrediente aprobado.</li> <li>- Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambio en el grado técnico de un aditivo.</li> <li>- Cambio de aditivos, expresado en porcentaje (m/m) de la formulación total, menor o igual que los siguientes rangos:</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los aditivos que estén fuera de los niveles 1 y 2.</li> <li>- Para el caso de medicamentos biotecnológicos o biológicos, cualquier cambio cualitativo o cuantitativo en los aditivos que provoquen cambios en las propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del mismo.</li> </ul>																																		
<table border="0"> <tr> <td>Aditivo</td> <td>% Aditivo (m/m) del peso total de la F.F.</td> </tr> <tr> <td>Diluyente</td> <td>± 5</td> </tr> <tr> <td>Desintegrante</td> <td>- ± 3</td> </tr> <tr> <td>Almidón</td> <td></td> </tr> <tr> <td>-Otro</td> <td>± 1</td> </tr> <tr> <td>Aglutinante</td> <td>± 0.5</td> </tr> </table>	Aditivo	% Aditivo (m/m) del peso total de la F.F.	Diluyente	± 5	Desintegrante	- ± 3	Almidón		-Otro	± 1	Aglutinante	± 0.5	<table border="0"> <tr> <td>Aditivo</td> <td>% Aditivo (m/m) del peso total de la F.F.</td> </tr> <tr> <td>Diluyente</td> <td>± 10</td> </tr> <tr> <td>Desintegrante</td> <td>- ± 6</td> </tr> <tr> <td>Almidón</td> <td></td> </tr> <tr> <td>-Otro</td> <td>± 2</td> </tr> <tr> <td>Aglutinante</td> <td>± 1</td> </tr> <tr> <td>Lubricante</td> <td>± 0.5</td> </tr> <tr> <td>-Estearato de magnesio o calcio</td> <td></td> </tr> <tr> <td>-Otro</td> <td>± 2</td> </tr> <tr> <td>Deslizante</td> <td>± 2</td> </tr> <tr> <td>-Talco</td> <td></td> </tr> </table>	Aditivo	% Aditivo (m/m) del peso total de la F.F.	Diluyente	± 10	Desintegrante	- ± 6	Almidón		-Otro	± 2	Aglutinante	± 1	Lubricante	± 0.5	-Estearato de magnesio o calcio		-Otro	± 2	Deslizante	± 2	-Talco		
Aditivo	% Aditivo (m/m) del peso total de la F.F.																																			
Diluyente	± 5																																			
Desintegrante	- ± 3																																			
Almidón																																				
-Otro	± 1																																			
Aglutinante	± 0.5																																			
Aditivo	% Aditivo (m/m) del peso total de la F.F.																																			
Diluyente	± 10																																			
Desintegrante	- ± 6																																			
Almidón																																				
-Otro	± 2																																			
Aglutinante	± 1																																			
Lubricante	± 0.5																																			
-Estearato de magnesio o calcio																																				
-Otro	± 2																																			
Deslizante	± 2																																			
-Talco																																				

10.21 Estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro sanitario. Las modificaciones que requieren presentar estudios de estabilidad son:

Nivel 1 MODIFICACIONES MENORES	Nivel 2 MODIFICACIONES MODERADAS	Nivel 3 MODIFICACIONES MAYORES
calcio $\pm 0.25$ -Otro $\pm 1$ Deslizante $\pm 1$ -Talco -Otro $\pm 0.1$ Recubrimiento $\pm 1$ El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 5%.	-Otro $\pm 0.2$ Recubrimiento $\pm 2$ El efecto total del cambio de todos los aditivos no debe de ser más de un total de 10%.	

10.21.1.2 Véase Apéndice A Normativo, de la presente Norma.

10.21.2 Cambio en los procesos de fabricación que impacten en las especificaciones y/o calidad del medicamento.

10.21.2.1 Esta modalidad contempla los siguientes niveles de modificación:

Nivel 1 MODIFICACIONES MENORES	Nivel 2 MODIFICACIONES MODERADAS	Nivel 3 MODIFICACIONES MAYORES
No aplica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambio en el tamaño de lote de más de 10 veces el tamaño del lote piloto o del lote utilizado para estudios clínicos.</li> <li>- Cambio a un equipo de diferente diseño y/o diferente principio de operación.</li> <li>- Cambios en los parámetros del proceso tales como tiempo de mezclado, velocidad de operación fuera de los rangos establecidos en la validación contenidos en el expediente de registro.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambios en el tipo de proceso, tal como de granulación húmeda a compresión directa de 1 polvo seco.</li> <li>- Para el caso de medicamentos biotecnológicos o biológicos, cualquier cambio en el proceso de fabricación que provoquen cambios en las propiedades físicas, químicas, biológicas o microbiológicas del mismo.</li> </ul>

## 10.21 Estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro sanitario. Las modificaciones que requieren presentar estudios de estabilidad son:

10.21.2.2 Véase Apéndice A Normativo, de la presente Norma.

10.21.3 Cambio del fabricante del fármaco o inclusión de un fabricante alternativo o cambio en el proceso de fabricación del fármaco.

10.21.3.1 Esta modalidad contempla los siguientes niveles de modificación:

Nivel 1 MODIFICACIONES MENORES	Nivel 2 MODIFICACIONES MODERADAS	Nivel 3 MODIFICACIONES MAYORES
- Cambio del sitio de fabricación, dentro del establecimiento previamente autorizado, donde se utilizan los mismos equipos, procedimientos normalizados de operación, condiciones ambientales y controles.	- Cambio del sitio de fabricación o adición de fabricante alternativo del fármaco. Con modificaciones moderadas en donde las especificaciones y datos de los parámetros de calidad son esencialmente los mismos a los previamente autorizados.	- Cambio del sitio de fabricación o adición de un fabricante alternativo del fármaco. Con modificaciones mayores con probabilidad de tener un impacto significativo en la calidad y la farmacocinética. Estos cambios son por ejemplo, proceso de fabricación, procedimientos normalizados de operación, equipo, condiciones ambientales y controles, entre otros que modifiquen las especificaciones o los parámetros de calidad.  - Cualquier cambio o inclusión del fabricante del biofármaco de los medicamentos biotecnológicos o biológicos.

10.21.3.2 Véase Apéndice A Normativo, de la presente Norma.

10.21.4 Cambio del sitio de fabricación del medicamento, sin cambio en el proceso de fabricación. De extranjero a nacional. De nacional a extranjero. De nacional a nacional. De extranjero a extranjero. Inclusión de fabricante alternativo nacional o extranjero.

10.21.4.1 Véase Apéndice A Normativo, de la presente Norma.

10.21.5 Cambio en el envase primario o inclusión de un alternativo.

10.21.5.1 Esta modalidad contempla los siguientes niveles de modificación:

Nivel 1 MODIFICACIONES MENORES	Nivel 2 MODIFICACIONES MODERADAS	Nivel 3 MODIFICACIONES MAYORES
- Cambio en el tamaño del envase primario fuera del rango aprobado.  - Adición o cambio de un componente para aumentar la protección dentro del mismo sistema (desecante o sello de la tapa).	- Cambio en las especificaciones del envase primario que tengan impacto en la estabilidad del medicamento.	- Cambio o inclusión de envase primario.



## 10.21 Estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro sanitario. Las modificaciones que requieren presentar estudios de estabilidad son:

10.21.5.2 Véase Apéndice A Normativo, de la presente Norma.

10.21.6 Cambio al periodo de caducidad autorizado.

10.21.6.1 Véase Apéndice A Normativo, de la presente Norma.

10.21.7 Cambio del sitio de acondicionado primario o inclusión de un sitio de acondicionado primario alterno (sin cambio en el material de envase primario previamente autorizado).

10.21.7.1 Esta modalidad contempla los siguientes niveles de modificación:

Nivel 1	Nivel 2
MODIFICACIONES MENORES	MODIFICACIONES MODERADAS

- Sin cambio en el proceso de acondicionamiento.

- Con cambio en el proceso de acondicionamiento.

10.21.7.2 Véase Apéndice A Normativo, de la presente Norma.

10.21.8 Inclusión de Combo. A la presentación de 2 o más medicamentos con registro sanitario vigente, que se comercializan en un mismo sistema contenedor-cierre, bajo una nueva denominación distintiva, que están destinados a tratar un padecimiento específico, éstos pueden ser o no del mismo fármaco y forma farmacéutica, conservando el mismo tipo de envase primario autorizado en su registro.

10.21.8.1 Véase Apéndice A Normativo, de la presente Norma. Cuando los medicamentos a combinar (tabletas) estén en el mismo envase primario (por ejemplo, en la misma tira de celopolial o blíster).

10.21 Estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro sanitario. Las modificaciones que requieren presentar estudios de estabilidad son:

Apéndice Normativo A. Modificaciones a las Condiciones de Registro.

Tipo de Modificación		Nivel 1 MODIFICACIONES MENORES	Nivel 2 MODIFICACIONES MODERADAS	Nivel 3 MODIFICACIONES MAYORES
Cambio de aditivos sin cambio en la forma farmacéutica o fármacos.		NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.
Cambio en la fabricación que impacten en las especificaciones y/o calidad del medicamento.	Tamaño de lote.	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.	NO APLICA
	Equipo.	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.	NO APLICA
	Proceso.	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.
Cambio o inclusión de fabricante del fármaco.		NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.

10.21 Estudios de estabilidad para modificaciones a las condiciones de registro sanitario. Las modificaciones que requieren presentar estudios de estabilidad son:

Apéndice Normativo A. Modificaciones a las Condiciones de Registro.

Tipo de Modificación	Nivel 1 MODIFICACIONES MENORES	Nivel 2 MODIFICACIONES MODERADAS	Nivel 3 MODIFICACIONES MAYORES
Cambio o Inclusión de fabricante del medicamento.	NO APLICA	NO APLICA	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo.
Cambio en el envase primario o inclusión de un alterno.	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Cambio en el periodo de caducidad	NO APLICA		3 Lotes a estabilidad a largo plazo completo.
Cambio o Inclusión de acondicionador primario	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	NO APLICA
Inclusión de combo	NO APLICA	NO APLICA	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Inclusión de nueva concentración.	NO APLICA	NO APLICA	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo
Cambio en el diluyente	NO APLICA	1 Lote a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo	NO APLICA
Cambio en las condiciones de almacenamiento y conservación	NO APLICA	NO APLICA	3 Lotes a 3 meses de estabilidad acelerada y a largo plazo

## SUPAC(Scale Up Post approval change)-FDA

### Escalamiento y cambios aprobados después de la obtención del registro sanitario

Pharmaceutical Quality/CMC	<a href="#"><u>SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum (PDF - 213KB)</u></a> <a href="#"><u>//downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM346049.pdf</u></a>	Final Guidance	12/01/1-
Pharmaceutical Quality/CMC	<a href="#"><u>SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation (PDF - 60KB)</u></a> <a href="#"><u>//downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070636.pdf</u></a>	Final Guidance	11/01/9:
Pharmaceutical Quality/CMC	<a href="#"><u>SUPAC-IR Questions and Answers about SUPAC-IR Guidance</u></a> <a href="#"><u>//Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm124826.htm</u></a>	Final Guidance	02/18/9
Pharmaceutical Quality/CMC	<a href="#"><u>SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls: In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (PDF - 215KB)</u></a> <a href="#"><u>//downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070640.pdf</u></a>	Final Guidance	10/08/9
Pharmaceutical Quality/CMC	<a href="#"><u>SUPAC-SS: Nonsterile Semisolid Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls: In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation (PDF - 118KB)</u></a> <a href="#"><u>//downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070930.pdf</u></a>	Final Guidance	05/01/9

<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm064979.htm>

**SUPAC(Scale Up Post approval change)-FDA**  
**Escalamiento posterior a la obtención del registro sanitario**

Archivo	Titulo	Descriptivo
1214fnl.pdf	<b>SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms</b>	Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation
1447fnl.pdf	<b>Nonsterile Semisolid Dosage Forms</b>	Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Release Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation
2013-840 guidance 11-25-14.pdf	<b>SUPAC: Manufacturing Equipment Addendum</b>	Guidance for Industry
cmc5.pdf	<b>Immediate Release Solid Oral Dosage Forms</b>	Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, <i>In Vitro</i> Dissolution Testing, and <i>In Vivo</i> Bioequivalence Documentation



Cualquier cambio involucra un reto