



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ACTUALIZACIÓN ANUAL DE CEPAS DE VACUNA DE INFLUENZA

ANTE LA COFEPRIS

Tesina

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA (N)

NOMBRE (S) DEL (LOS) SUSTENTANTE (S)

Dennis Rafael Tapia Pérez



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. 18 de agosto 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: **Profesor: Miriam Isabel Serrano Andrade**

VOCAL: **Profesor: David Bravo Leal**

SECRETARIO: **Profesor: Ana Lorena Espinosa San Juan**

1er. SUPLENTE: **Profesor: Carlos Alberto Álvarez limón**

2° SUPLENTE: **Profesor: Areli Cruz Trujillo**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

GlaxoSmithKline México, S.A. de C.V.

ASESOR DEL TEMA:

Ana Lorena Espinosa San Juan

SUPERVISOR TÉCNICO (Si lo hay):

(nombre y firma)

SUSTENTANTE (S):

Dennis Rafael Tapia Pérez

INDICE

1.	Introducción	7
1.1	Influenza	7
1.2	Vacunas	8
1.3	Vacunas contra la influenza	10
1.4	Autoridad Sanitaria	16
1.5	Actualización anual de las cepas de influenza en México	17
2.	Objetivos	21
2.1	Objetivo general	21
2.2	Objetivos particulares	21
3.	Información general sobre el tema	21
3.1	OMS	21
3.2	EMA y FDA	26
3.3	ICH	30
3.4	COFEPRIS	31
4.	Procedimiento	35
5.	Resultados	35
5.1	Documentación del trámite de solicitud	35
5.1.1	Formato de Solicitud de Modificación a las Condiciones de Registro	38
5.1.2	Carta de presentación del trámite	51
5.1.3	Comunicado de COFEPRIS sobre la actualización anual de cepas	51
5.1.4	Comprobante de pago de derechos	52
5.1.5	Licencia Sanitaria	52
5.1.6	Aviso de Responsable Sanitario	54
5.2	Documentación correspondiente al registro sanitario	57
5.2.1	Registro Sanitario	57
5.2.2	Etiquetas e instructivos	58
5.2.3	Información para prescribir	62
5.3	Documentación internacional	63

	Recomendación de la OMS correspondiente a la	
5.3.1	composición de la vacuna de influenza para la temporada correspondiente.	63
5.4	Información de principio activo - para cada cepa de influenza presente en la vacuna	66
5.4.1	Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso	66
5.4.2	Control de materiales	68
5.4.3	Validación y/o evaluación del proceso de fabricación	69
5.4.4	Especificaciones	69
5.4.5	Procedimientos analíticos	74
5.4.6	Validación de procedimientos analíticos	74
5.4.7	Análisis de lotes	78
5.4.8	Materiales o estándares de referencias	79
5.4.9	Datos de estabilidad	79
5.5	Información del producto terminado	83
5.5.1	Descripción y composición del medicamento	83
5.5.2	Original de fórmulas cuali-cuantitativas firmada por el Responsable Sanitario	84
5.5.3	Especificaciones	84
5.5.4	Procedimientos analíticos	88
5.5.5	Validación de procedimientos analíticos	89
5.5.6	Materiales o estándares de referencias	92
5.5.7	Datos de estabilidad	93
5.5.8	Certificados Analíticos y protocolos de fabricación	96
6	Discusión	98
7	Conclusión	109
8	Bibliografía	110
9	Abreviaturas	113

Lista de Tablas

Tabla 01	Circulación de cepas de influenza tipo B de 2000 a 2010 en Estados Unidos, basado en los informes de vigilancia de la actividad de influenza realizados por el centro para el Control y Prevención de enfermedades.	12
Tabla 02	Documentos necesarios para la modificación anual de cepas para vacunas de influenza ante la COFEPRIS.	36
Tabla 03	Homoclave utilizada para la modificación de actualización anual de cepas para vacunas de influenza.	38
Tabla 04	Evidencia de la validación de los métodos analíticos.	74
Tabla 05	Condiciones para Antígenos que se almacenen bajo condiciones de refrigeración.	82
Tabla 06	Esquema de la frecuencia de ensayos.	83
Tabla 07	Evidencia de la validación de los métodos analíticos.	89
Tabla 08	Condiciones para medicamentos que se almacenen bajo condiciones de refrigeración.	95
Tabla 09	Esquema de la frecuencia de ensayos.	96
Tabla 10	Caracterización de los casos confirmados de influenza en México durante la temporada 2010-2011 hasta la temporada 2015-2016.	99
Tabla 11	Caracterización de muertes relacionadas con influenza confirmadas en México durante la temporada 2010-2011 a la temporada 2015-2016.	100

Lista de Figuras

Figura 01	Principales funciones de la EMA.	26
Figura 02	Formato de autorización.	40
Figura 03	Distribución de los subtipos de influenza en zonas de transmisión septiembre 2016 a 2017.	64
Figura 04	Calendario anual del proceso de influenza.	102

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Influenza

Los virus de influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y tienen un genoma de ARN monocatenario segmentado. Los virus de la influenza se clasifican en tipos A, B, y C con base a sus proteínas de núcleo. Los virus del tipo A se subdividen en función de sus glicoproteínas de envoltura que son hemaglutinina (HA) o neuraminidasa (NA). Característico de muchos virus de genoma ARN, los virus de influenza se someten a altas tasas de mutación y recombinación genética frecuente (combinación y reordenación de material genético) que conducen a la variabilidad en los antígenos HA y NA. Pequeños cambios en la estructura de la proteína en las cepas de influenza tipo A se producen con frecuencia, lo que permite que el virus pueda causar brotes de influenza repetitiva al evadir el reconocimiento inmunológico. Los principales cambios en el antígeno HA del tipo de influenza A son causados por la recombinación de diferentes subtipos de influenza A, como puede ser entre el subtipo animal y subtipos humanos, y en eventos raros, tales virus pueden dar lugar a cepas capaces de causar grandes brotes regionales o en una pandemia mundial (Biologicals Influenza WHO, 2018). Tenemos múltiples ejemplos de pandemias causadas por el virus de influenza tipo A como lo son la pandemia de H1N1 en México en el año 2009, la Gripe Asiática de 1957 y la Gripe Española de 1918, la cual es recordada como la epidemia que ha causado la mayor cantidad de muertes en la historia de la humanidad (se calcula que el número de muertos a nivel global por causa directa de la Gripe española ronda entre los 50 y los 100 millones) (Influenza Flu – Past Pandemic, 2018). Los virus de influenza tipo B y C afectan principalmente a los seres humanos, mientras que los virus de influenza tipo A infectan a una amplia gama de especies de mamíferos y aves. Sólo tipo A y B causan enfermedades humanas de consideración (Biologicals Influenza WHO, 2018).

Los virus de influenza se transmiten principalmente a través de gotitas o secreciones respiratorias de personas infectadas. La influenza ocurre en todo el mundo, con una

tasa de ataque mundial anual estimado en un 5 - 10% en adultos y 20 - 30% en niños (Biologicals Influenza WHO, 2018). La influenza representa una carga económica importante, debido a los costos que representa para el sistema de salud institucional, días inhábiles de trabajo o la educación, en general en todos los grupos de edad. Otra consecuencia importante de la influenza es la neumonía bacteriana secundaria, la cual afecta principalmente a personas de la tercera edad y personas con enfermedades crónicas; esto aporta un alza en los niveles de morbilidad y mortalidad de la influenza

La protección contra la enfermedad se confiere principalmente por los anticuerpos en suero, mientras que los anticuerpos de la mucosa IgA contribuyen a la resistencia contra la infección. El antígeno HA es el objetivo antigénico principal de anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, debido a la deriva y cambio antigénicos, el efecto protector de los anticuerpos inducido por una cepa puede ser reducido o se pierde en función del tiempo, dando como resultado que los individuos queden relativa o completamente sin protección contra las nuevas cepas en circulación (Biologicals Influenza WHO, 2018).

1.2 Vacunas

Antes de definir lo que es una vacuna, es importante definir lo que es un antígeno. La OMS define a un antígeno como el ingrediente activo en las vacunas contra el cual el sistema inmune produce una respuesta inmune.

La vacuna es un preparado de antígenos (específicos y característicos de un patógeno) que una vez dentro del organismo provoca la producción de anticuerpos y con ello una respuesta de defensa ante microorganismos patógenos. Esta respuesta genera, en algunos casos, cierta memoria inmunitaria produciendo inmunidad transitoria frente al ataque del patógeno correspondiente.

Se hace la mención de en algunos casos debido a que la respuesta inmune depende de múltiples factores, tanto del agente biológico que la origina como del hospedero que responde. Así, por ejemplo, el tipo, la virulencia, la cantidad o la dosis del agente agresor y su vía de penetración pueden generar varios tipos de respuestas; pero también la edad y conformación genética del hospedero pueden ser elementos determinantes.

La vacuna suele consistir en dosis muy pequeñas del propio agente (forma inactiva o atenuada) que origina la enfermedad, por lo que provoca la creación de anticuerpos que permanecen en el organismo y lo protegen en el caso de futuros contagios. Las técnicas de administración dependen del tipo de vacuna; la más común es la inyección intramuscular, pero en algunos casos puede ser la inyección intradérmica, oral o el spray nasal.

Las vacunas que se usan en la actualidad constan de microorganismos vivos pero atenuados, células bacterianas o partículas víricas desactivadas (muertas), o fragmentos de proteínas o carbohidratos (subunidades) del microorganismo blanco. Se encuentran en estudio varios tipos nuevos de vacunas que presentan ventajas de protección, producción y embarque.

La buena gestión de los programas de vacunación ha dado lugar a una disminución en el impacto de las enfermedades en términos de morbilidad y mortalidad en la mayoría de los países del mundo. Una enfermedad grave, la viruela, ha sido totalmente erradicada en gran parte como resultado de la vacunación y otra, la poliomielitis, está ausente en áreas del mundo y en miras de la erradicación en los próximos años, mientras que la incidencia de sarampión se ha reducido considerablemente. Las vacunas proporcionan una de las más efectivas de todas

las intervenciones en salud pública y se encuentran entre los medicamentos más seguros.

Las vacunas son únicas en el hecho de que se administran a un número muy grande de gente sana, principalmente niños, en diferentes partes del mundo por lo cual la seguridad y la calidad son primordiales. Las vacunas tienen un rol muy importante en la medicina preventiva y han mostrado un nivel alto de seguridad en comparación con su beneficio. En muchos casos la vacunación puede conllevar ciertas reacciones adversas desde muy frecuentes ($\geq 10\%$ del total de vacunados) hasta muy raras ($< 0.01\%$ del total de los vacunados), sin embargo, esto no cambia la ventaja en su análisis costo-beneficio. Hay muchos riesgos implícitos en su uso como lo son la presencia de agentes adventicios introducidos durante la fabricación, o en el caso de las vacunas de microorganismos vivos atenuados, la presencia de organismos virulentos (Stanley A. Plotkyn, 1992, p. 909-927).

1.3 Vacunas contra la influenza

La influenza es una causa importante de morbilidad y mortalidad y tiene un gran impacto social y económico en todo el mundo. Durante las grandes epidemias muchas personas requieren tratamiento médico u hospitalización. El exceso de mortalidad a menudo acompaña a las epidemias de influenza, la gran mayoría de los afectados son personas de edad avanzada. Debido a que las personas de edad avanzada constituyen el sector en más rápido crecimiento de la población en muchos países, la epidemiología de la influenza cambiará, sobre todo en los países desarrollados.

Las vacunas de influenza inactivadas han estado en uso durante casi 60 años. La eficacia de la inmunización ha variado según las circunstancias, pero se han reportado tasas de protección de 75-90%, la diferencia en la eficacia protectora reportada puede deberse a la variación antigénica continua de las cepas epidémicas

prevalentes. Debido a esta variación, la composición de la vacuna de virus de influenza inactivado, a diferencia de la mayoría de las vacunas virales, debe mantenerse en constante revisión. En consecuencia, la OMS publica recomendaciones relativas a las cepas que deben ser incluidas en la vacuna dos veces al año (WHO Technical Report Series, No. 927, 2005).

Las vacunas contra la influenza por lo general contienen uno o varios virus de influenza tipo A, sin embargo, debido a que los virus de influenza tipo A sufren frecuentes y progresivas derivas antigénicas en sus antígenos de hemaglutinina y neuraminidasa, se espera que los antígenos de las vacunas que contienen virus anteriormente prevalentes tiendan a ser menos protectoras contra las variantes del virus que muestran una deriva antigénica. Cuando un nuevo subtipo de virus de influenza tipo A aparece, es probable que la vacuna que contiene el antígeno o los antígenos del virus de influenza A anteriormente frecuente sea ineficaz, por lo que se requiere una vacuna que contenga el nuevo virus de la pandemia.

La predicción de futuras variaciones no es posible porque el mecanismo de selección de variantes antigénicas, no se conoce y aparecen varios caminos evolutivos posibles. El cambio antigénico (es decir, la aparición de cepas epidémicas con un nuevo subtipo de hemaglutinina) también es impredecible.

La deriva antigénica en las cepas del virus de la influenza tipo B es menos frecuente que en el tipo A y el cambio en las cepas antigénicas también es desconocido. A pesar de que distintos linajes de influenza tipo B ocasionalmente pueden co-circular, era habitual que las vacunas contra la influenza contuvieran sólo una cepa tipo B. Actualmente y debido a esta co-circulación de cepas tipo B, se ha empezado a migrar a vacunas tetravalentes, con dos cepas tipo A y dos cepas tipo B. La razón es que puede o no existir una pequeña reacción de protección cruzada entre las cepas tipo B circulantes; esto significa que una adecuada protección contra el virus

circulante se basa en predecir específicamente el linaje de influenza tipo B que prevalecerá durante la temporada, lo cual es prácticamente imposible de determinar. Se ha probado la baja o nula probabilidad de una reacción de protección cruzada para cepas tipo B en diversas publicaciones. Un ejemplo es el artículo del Doctor Robert B. Belshe de la Universidad de Medicina de San Luis, en el cual realizó un análisis comparativo, entre la composición de vacunas trivalentes en Estados Unidos con las cepas circulantes durante las 10 estaciones, comprendidas entre 2001 y 2010 (Belshe, 2010). La siguiente tabla resume sus resultados:

Tabla 01. Circulación de cepas de influenza tipo B de 2000 a 2010 en Estados Unidos, basado en los Informes de vigilancia de la actividad de influenza realizados por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades.

Temporada de influenza	Cepa de influenza tipo B circulante (linaje)	Cepa tipo B en vacunas	Linaje opuesto de la vacuna al del virus tipo B predominante
2000 – 2001	B/Sichuan/379/93-like (n= 268; 89%) B/Beijing/184/93-like (n= 33; 11%) [Yamagata]	B/Beijing/184/93-like [Yamagata]	Sí
2001 – 2002	Linaje Victoria, cepa no fijada (n= 20; 77%) B/Sichuan/379/99 o B/Shizuoka/15/01 (n= 61; 23%) [Yamagata]	B/Sichuan/379/99-like	Sí

2002 – 2003	B/Hong Kong/330/01-like [Victoria] (n= 268; 99.5%) B/Shizuoca/15/01 [Yamagata] (n= 1; 0.5%)	B/Hong Kong/330/01-like [Victoria]	No
2003 – 2004	B/Sichuan/379/99 [Yamagata] (n= 66; 93%) B/Hong Kong/330/01-like [Victoria] (n= 5; 7%)	B/Hong Kong/330/01-like [Victoria]	Sí
2004 - 2005	B/Shanghai/362/002-like [Yamagata] (n= 26; 74.4%) Linaje Victoria, cepa no fijada (n= 91; 25.5%)	B/Shanghai/362/002-like [Yamagata]	No
2005 – 2006	B/Ohio/1/005 [Victoria] (n= 261; 81.3%) B/Shanghai/362/002-like or B/Florida/07/007-like [Yamagata] (n= 60; 18.7%)	B/Shanghai/362/002-like [Yamagata]	Sí
2006 - 2007	B/Ohio/1/005 [Victoria] (n= 254; 77%) Linaje Yamagata, cepa no fijada	B/Malaysia/2506/04-like [Victoria]	No

	(n= 78; 23%)		
2007 – 2008	[Yamagata] (n= 342: 98%) de los cuales B/Florida/07/06-like (n= 304; 89%) B/Ohio/1/005 [Victoria] (n= 8; 2%)	B/Malasia/2506/04-like [Victoria]	Sí
2008 – 2009	B/Brisbane/60/08 [Victoria] (n= 638; 89%) Linaje Yamagata, cepa no fijada (n= 76; 11%)	B/Florida/07/06-like [Yamagata)	Sí
2009 – 2010	B/Brisbane/60/08 [Victoria] (n= 27; 84.4%) Linaje Yamagata, cepa no fijada (5: 15.6%)	B/Brisbane/60/08-like [Victoria]	No

1

Como se puede observar, en 6 de las 10 temporadas transcurridas durante 2000 a 2010 el porcentaje de protección contra cepas de influenza tipo B pudo no ser el más adecuada debido a que no fue correctamente establecida cual sería la cepa predominante para esa temporada. Debido a esto es que surgen las vacunas de 4 serotipos.

¹ The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. Belshe, Robert. Elsevier, 2010.

Además de la deriva y el cambio antigénico, hay otro tipo de variación entre los virus de influenza, que es el crecimiento preferencial de ciertas subpoblaciones de virus en diferentes células huésped en las que el virus es cultivado. Los virus de influenza se cultivan a menudo en huevos embrionados, los cuales presentan diferencias antigénicas y biológicas de los aislados y mantenidos en células de mamífero. El análisis de las secuencias del gen de la hemaglutinina de tales variantes ha demostrado que, por lo general, los virus cultivados en células de mamíferos difieren de los virus de la misma fuente cultivados en huevos sólo por la sustitución de un solo aminoácido en la molécula de la hemaglutinina. Esto es importante, principalmente durante la producción de las vacunas ya que ayuda a determinar cuál es la mejor fuente de fabricación de los antígenos, como también asegurar que ambas fuentes producen virus lo suficientemente comparables para garantizar una respuesta inmune adecuada.

Durante los últimos 20 años se han realizado muchos ensayos clínicos de vacunas de virus completos, virus divididos y subunidades. Esto ha llevado al punto de vista generalmente aceptado que una dosis de vacuna que contenga 15 µg de hemaglutinina por cepa estimulará los niveles de anticuerpos de conformidad con la inmunidad en la mayoría de los individuos (WHO Technical Report Series, No. 927, 2005).

Otro componente importante en la fabricación de las vacunas de influenza son el desarrollo de adyuvantes que mejoren la respuesta inducida por la vacuna.

Los temas principales para la calidad de las vacunas son: demostración de la compatibilidad del adyuvante con los componentes antigénicos de la vacuna; prueba de coherente asociación con los antígenos de la vacuna (si aplica) en el momento de la producción y a lo largo de la vida útil; efecto del adyuvante en los ensayos de potencia de la vacuna; y la pureza bioquímica de adyuvante.

1.4 Autoridad Sanitaria

El objetivo general de una Autoridad Regulatoria de Medicamentos es asegurar que los medicamentos (farmacéuticos, biológicos incluyendo vacunas, derivados sanguíneos y otros biológicos) son aceptables en términos de calidad, seguridad y eficacia, que el medicamento es fabricado y distribuido en formas que aseguren su calidad hasta llegar al consumidor final, el paciente y por último su promoción comercial.

Las principales funciones de las Autoridades regulatorias son:

- Otorgar Registro de Productos.
- Inspección y autorización de Fabricantes.
- Inspección y autorización de Distribuidores.
- Vigilancia post-marketing.
- Regulación de la promoción comercial de los productos.
- Autorización de ensayos clínicos.

Debido al enfoque del trabajo me centrare únicamente en su actividad de Otorgar Registros de Producto. Esta función abarca diferentes aspectos:

1. Evaluación de las Solicitudes de Registro. En este caso la Autoridad Regulatoria tienes tres opciones: a) Hacer su propia evaluación de la documentación presentada en relación con la calidad, seguridad, eficacia y la información del producto presentada por el solicitante. b) Utilizar protocolos de Autoridades Regulatorias de otros países como base para tomar su decisión de las aplicaciones. c) Que dependa de la decisión tomada por otra Autoridad en otro país; en este caso será necesario que se presente toda la información tal cual se aprobó en el otro país y debe de acompañarse por un Certificado de Producto Farmacéutico emitido por la Autoridad del país donde ya fue registrado, el cual es un documento que brinda información sobre si el producto se encuentra registrado o no.

2. Suspensión o revocación de permisos de comercialización (Registro). Si hay nueva información sobre el producto (por ejemplo, reportes de reacciones adversas graves), o no cumplió con las condiciones de registro (ejemplo, no cumple con las especificaciones de calidad, cambió la composición)

3. Evaluación de las solicitudes de variación a las condiciones de Registro. Durante la vida de un producto hay constantes cambios en sus condiciones iniciales, desde sus especificaciones de calidad, formulación, procesos de fabricación o lugares de fabricación. Aquí es donde entra la evaluación de la modificación de actualización anual de cepas.

4. Renovación del Registro. Muchos países tienen un periodo de caducidad de la autorización de un registro, por lo general 5 años. Al final de ese periodo, el fabricante debe someter una renovación de registro con o sin información adicional para poder conservarlo. Esta información adicional puede ser comprobar el plazo de caducidad concedido, presentar información adicional de farmacovigilancia o la presentación de un documento legal como puede ser un Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

La Autoridad Regulatoria Mexicana es la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), esta es la encargada de llevar a cabo todas las actividades descritas anteriormente en nuestro país.

1.5 Actualización anual de las cepas de influenza en México

Debido a la variación antigénica y la deriva del virus, la composición de vacuna de influenza necesita actualizaciones regulares. A partir de 1973 la OMS recomienda dos veces al año (hemisferio norte y hemisferio sur) la composición de la vacuna que contempla los virus circulantes más recientes. Las recomendaciones tienen varios aspectos a considerar, por ejemplo, los datos de vigilancia virológica del Sistema de Vigilancia de la Influenza de la OMS y Respuesta Global (GISRS por sus siglas en inglés); los datos epidemiológicos de FluNet; análisis genético;

efectividad de la vacuna; y los estudios de serología. La recomendación para la formulación en el hemisferio norte (NH) se presenta en febrero, y la recomendación para la formulación en el hemisferio sur (SH) en septiembre. Sobre la base de las tecnologías actuales, la selección de cepas vacunales para el ciclo de producción es casi imposible de acortar. La producción de las vacunas, incluyendo control de calidad, llenado, liberación, embalaje y envío, aunado al proceso de liberación establecido en cada país toma de seis a ocho meses; seguido de aproximadamente tres meses del proceso de inmunización.

En función de los procesos de regulación y distribución, la vacuna del hemisferio norte normalmente tiende a estar disponible entre agosto y septiembre de cada año. Las vacunas actuales tienen una vida útil de un año desde la fecha de liberación y por lo general caduca en junio (formulación hemisferio norte).

En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) publicó su Guía para Modificaciones a las Condiciones de Registro Sanitario de Vacunas con fecha de publicación del 10 de enero de 2020, (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, ([COFEPRIS], 2020).

Dentro de todos estos lineamientos para diversas modificaciones, el numeral 10 habla específicamente de la modificación para el cambio anual en la composición de la vacuna respecto a las cepas recomendadas por la OMS. Los lineamientos son los siguientes:

10. Actualización de cepas de la Vacuna de Influenza Estacional

Con la finalidad de asegurar que las vacunas para la influenza estacional son efectivas en contra de la circulación de cepas del virus de la influenza estacional, la OMS revisa los datos epidemiológicos mundiales dos veces al año, y recomienda

la(s) cepa(s) de la vacuna de la temporada de acuerdo con la evidencia disponible para los hemisferios norte y sur. Los virus de la vacuna de la influenza estacional se derivan generalmente de los aislamientos obtenidos de los laboratorios de la red mundial de vigilancia de la influenza de la OMS.

10.1 El titular del Registro Sanitario de la Vacuna deberá solicitar la modificación para el cambio anual en la composición de la vacuna respecto a las cepas recomendadas por la OMS.

Esta modificación deberá cumplir con los siguientes requerimientos:

<i>Descripción de la modificación</i>	<i>Condiciones</i>	<i>Documentación de soporte</i>	<i>Clasificación de la modificación</i>
<p>a. Cambio de cepas del virus de la influenza estacional.</p> <p><i>Nota: Las modificaciones que no estén relacionadas con la actualización anual de cepas, deberán realizarse conforme a lo que se describe en los Anexos 1, 2 y 3.</i></p>	1	1-7	Moderada
Condiciones			
<p>1. <i>No hay cambios en los procesos de fabricación, dosificación, información para prescribir y etiquetado que no estén relacionados con la actualización anual.</i></p>			
Documentación de soporte.			
<p>1. <i>Recomendaciones de la composición de la vacuna del virus de la influenza estacional para uso en el hemisferio norte para la temporada de influenza emitido por la OMS.</i></p>			

2. *Fuente, origen y certificado de la semilla viral emitido por el proveedor y/o fabricante del medicamento.*
3. *La historia de los pases para establecer la semilla viral de trabajo con resultados de las pruebas de calidad para la liberación, confirmando la identidad e información específica de su calidación (incluida la cinética de inactivación, excepto para vacunas de origen biotecnológico).*
4. *Reporte o avance de las estabilidades para los antígenos a granel o producto terminado, fabricado con las cepas de la influenza de la temporada anterior autorizada que sustente la vida útil aprobada.*
5. *Copia simple de los marbetes e instructivo previamente autorizados.*
6. *Copia simple de la Información para Prescribir en su versión amplia y reducida previamente autorizados.*
7. *Proyectos de Marbetes, Instructivo e Información para Prescribir en su versión amplia y reducida, por duplicado para su autorización actualizados con el tipo de cepa correspondiente al año. ²*

Estos lineamientos suponen una complejidad para la industria, debido a la cantidad de información que solicita la COFEPRIS para otorgar la autorización de la actualización de cepas, ya que como se mencionó anteriormente los tiempos en este proceso de actualización son de lo más cortos.

Desde el momento en que la OMS emite su recomendación de cepas que normalmente es en el mes febrero, hasta la finalización de la fabricación aproximadamente a finales de marzo, se cuenta con muy poco tiempo para que toda esta información sea conjuntada por las empresas y enviadas a México para poder ser presentadas a la COFEPRIS para su autorización, todo esto para tener la

² Guía para modificaciones a las condiciones de Registro Sanitario de Vacunas, COFEPRIS, 10 de enero de 2020.

vacuna lista en el mes de septiembre para iniciar el proceso de inmunización previo a la temporada invernal.

2. OBJETIVO

2.1 Objetivo General

Dar un panorama general sobre las actividades que se deben desarrollar para mantener vigente y actualizado el Registro Sanitario de la vacuna antiinfluenza, garantizando la disponibilidad de la vacuna en territorio nacional para el paciente dentro de los plazos recomendados para asegurar una inmunización adecuada antes de la temporada invernal.

2.2 Objetivos Particulares

- Describir los requisitos y procesos para la actualización del registro sanitario de la vacuna antiinfluenza.
- Describir los aspectos regulatorios, nacionales e internacionales a considerar.
- Mostrar un panorama general de las actividades para la disponibilidad de la vacuna en la población.
- Conocer la importancia que tiene la vacuna para el control de la influenza.

3. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL TEMA

3.1 Organización Mundial de la Salud

Cuando las diferentes naciones acordaron crear las Naciones Unidas, uno de los temas que fue discutido fue la creación de una organización mundial de salud.

La Constitución de la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue publicada el 7 de abril de 1948, día en que se celebra anualmente el día mundial de la salud (Historia de la OMS).

La OMS es la autoridad que dirige y coordina los temas de salud mundial con el sistema de las Naciones Unidas. Las principales tareas que realiza la OMS se enlistan a continuación:

➤ Los sistemas de salud

La prioridad de la OMS en el ámbito de los sistemas de salud se está moviendo hacia la cobertura universal de salud. La OMS trabaja en conjunto con los responsables políticos, los socios mundiales de la salud, la sociedad civil, la academia y el sector privado para apoyar a los países a desarrollar, implementar y monitorear los planes nacionales de salud. Además, la OMS apoya a los países para asegurar la disponibilidad de los servicios de salud centrados en las personas a un precio accesible; facilitar el acceso a las tecnologías de salud, seguros y eficaces; y fortalecer los sistemas de información sanitaria y la formulación de políticas basadas en la evidencia.

➤ Enfermedades no transmisibles

Las enfermedades no transmisibles (ENT), incluyendo enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular, cáncer, diabetes y enfermedad pulmonar crónica, y las condiciones de salud mental - junto con la violencia y las lesiones - son colectivamente responsables de más del 70% de todas las muertes en todo el mundo. Ocho de cada 10 de estas muertes se producen en países de ingresos bajos y medianos. Las consecuencias de las infecciones llegan más allá del sector de la salud y las soluciones requieren más de un sistema que prevenga y trate la enfermedad.

➤ La promoción de la salud a través del ciclo de vida

Promover la buena salud a través del curso de vida, teniendo en cuenta la necesidad de abordar los riesgos ambientales y determinantes de la salud, así como el género, la equidad y los derechos humanos. El trabajo en este punto tiene un enfoque fundamental en terminar la agenda de los Objetivos de Desarrollo del Milenio y reducir las diferencias entre y dentro de los países.

➤ Enfermedades contagiosas

La OMS está colaborando con los países para aumentar y mantener el acceso a la prevención, tratamiento y atención del VIH, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales desatendidas y reducir las enfermedades prevenibles por vacunación. ODM 6 (combatir el VIH / SIDA, la malaria y otras enfermedades) ha realizado un progreso notable, pero aún queda mucho trabajo.

➤ Preparación, vigilancia y respuesta

Durante las emergencias, la función operativa de la OMS incluye dirigir y coordinar la respuesta de salud en apoyo a los países, la realización de evaluaciones de riesgos, identificación de prioridades y el establecimiento de estrategias, proporcionando orientación técnica crítica, los suministros y los recursos financieros, así como el seguimiento de la situación de salud. La OMS también ayuda a los países a fortalecer sus capacidades básicas nacionales para la gestión de riesgos de emergencia para prevenir, prepararse, responder y recuperarse de emergencias debido a cualquier peligro que suponen una amenaza para la seguridad sanitaria humana.

➤ Servicios corporativos

Servicios corporativos proporcionan las funciones de apoyo, herramientas y recursos que hace que todo este trabajo sea posible. Por ejemplo, los servicios corporativos abarcan los órganos de gobierno de los Estados Miembros para la

formulación de políticas, el equipo de asesoramiento legal apoya durante el desarrollo de los tratados internacionales, personal de comunicaciones para ayudar a difundir información sobre la salud, los recursos humanos con los que son algunos de los mejores expertos en salud pública en el mundo o servicios del edificio proporcionando el espacio y las herramientas para alrededor de 7000 miembros del personal para llevar a cabo su trabajo en 1 de las más de 150 oficinas de la OMS.

En el caso de influenza la OMS realiza diferentes actividades, dentro de las cuales se encuentran las siguientes:

➤ Vigilancia y monitoreo (Surveillance and monitoring Influenza).

El programa global de influenza de la OMS tiene diferentes responsabilidades, dentro de las cuales las más importantes son las siguientes:

- Analizar datos virológicos de influenza estacional y epidemiológica alrededor del mundo.
 - Proveer a los países con información acerca de la transmisión de la influenza que permita a los diferentes mercados hacer políticas que los prepare para cada temporada.
 - Describir las características críticas de la epidemiología de la influenza, incluidos los grupos de riesgo, las características de transmisión y el impacto.
 - Monitorear la tendencia global de la transmisión de influenza.
 - Dar soporte en la elección de cepas de influenza para la producción de la vacuna año con año.
- Sistema Global de Vigilancia y Respuesta a la Influenza (Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) Influenza).

La vigilancia de influenza alrededor del mundo por parte de la OMS se lleva a cabo a través de diferentes herramientas entre las que se encuentran las bases de datos electrónicas y la red de laboratorios que tiene la OMS alrededor del mundo. A través de estos datos la OMS monitorea la evolución de los virus de influenza y da recomendaciones en diagnóstico de laboratorio, vacunas, susceptibilidad antiviral y análisis de riesgo. Además, sirve como mecanismo de alerta global para un potencial brote de pandemia de influenza.

- Marco de preparación para la influenza pandémica (Pandemic Influenza Preparedness (PIP) Framework, 2018).

La OMS junto con los estados miembros, la industria y la academia trabajan junto para el desarrollo y respuesta de la vacuna de influenza pandémica. Sus objetivos principales son monitorear los virus de influenza con un alto potencia de provocar pandemias, así como asegurar que los países en vías de desarrollo tengan acceso a las vacunas de influenza pandémica.

- Vacunas (Vaccine Influenza)

Parte de las actividades de la OMS es emitir anualmente las recomendaciones de cepas que deben de contener las vacunas de influenza para el hemisferio norte y sur. De igual manera da recomendaciones sobre el proceso de fabricación y los controles en proceso y de liberación para los diferentes tipos de vacunas de influenza.

3.2 EMA y FDA

- EMA

La Agencia Europea de Medicamento (EMA por sus siglas en inglés), es una agencia descentralizada de la Unión Europea (UE) responsable por la evaluación

científica, supervisión y monitoreo de la seguridad de los medicamentos desarrollados por las industrias farmacéuticas para uso en la Unión Europea (About us What we do European Medicines Agency).

La misión de la EMA es fomentar la excelencia científica en la evaluación y supervisión de medicamentos, en beneficio de la salud pública y animal en la Unión Europea.

El siguiente esquema muestra las principales actividades de la EMA:

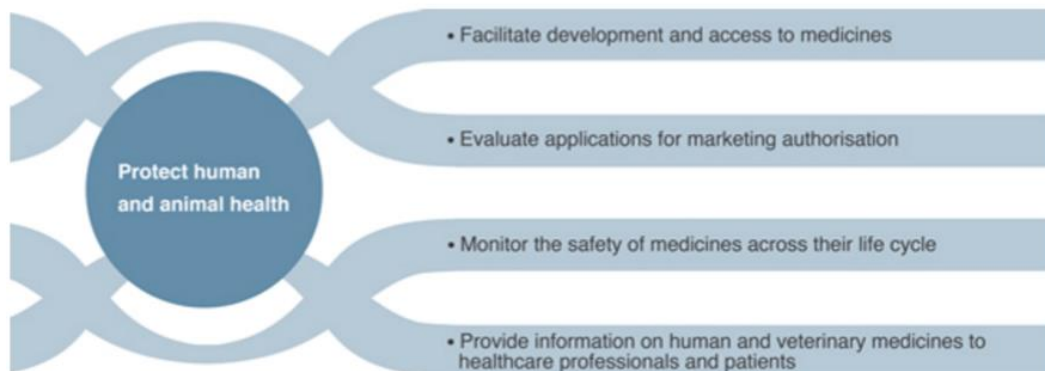


Figura 01. Principales funciones de la EMA

- Facilitar el desarrollo y acceso a los medicamentos

EMA se ha comprometido a permitir el acceso a tiempo al paciente a nuevos medicamentos, y desempeña un papel importante en el desarrollo de medicamentos para el beneficio de los pacientes.

La agencia utiliza una amplia gama de mecanismos regulatorios para cumplir estos objetivos, los cuales están en constante revisión y mejora. También la EMA juega un papel importante apoyando la innovación e investigación en el sector

farmacéutico, y promoviendo la innovación y desarrollo de nuevos medicamentos por micro, pequeñas y medianas empresas europeas.

- Evaluación de solicitudes para Autorización de Comercialización

Los comités científicos de EMA proveen recomendaciones independientes sobre medicamentos para uso humano o veterinario, en base a una evaluación científica de los datos presentados por las compañías.

Las evaluaciones realizadas por la agencia de las solicitudes de autorización de comercialización presentadas a través del procedimiento centralizado proporcionan la base para la autorización de medicamentos en Europa.

Además, consolidan las decisiones importantes acerca de los medicamentos comercializados en Europa. EMA coordina las inspecciones en relación con la evaluación de las solicitudes de autorización de comercialización o asuntos referidos a sus comités.

- Monitoreo de la seguridad de los medicamentos a través de su ciclo de vida.

EMA monitorea y supervisa continuamente la seguridad de los medicamentos que han sido autorizados en la Unión Europea, para garantizar que sus beneficios son mayores que sus riesgos. La Agencia trabaja en:

1. Desarrollar guías y establecer normas.
2. Coordinar el control y cumplimiento de las compañías farmacéuticas con sus obligaciones en este ámbito.
3. Contribuir a las actividades de farmacovigilancia internacional con autoridades fuera de la Unión Europea.

4. Informar al público sobre la salud de los medicamentos y cooperar con las partes externas, especialmente con los pacientes y los profesionales de la salud.

- Dar información a los profesionales de la salud y pacientes.

La agencia pública clara e imparcial información sobre los medicamentos y sus usos aprobados. Esto incluye versiones públicas de resúmenes y reportes de evaluaciones científicas, escritos en un lenguaje común.

En cuando a Influenza y vacuna de influenza EMA participa en el monitoreo de la circulación del virus en su territorio, junto con publicación de guías y recomendaciones para la fabricación anual de la vacuna.

➤ FDA

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) es responsable de la protección de la salud pública mediante el aseguramiento seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos humanos y veterinarios, productos biológicos, dispositivos médicos, así como asegurar la seguridad de los alimentos, cosméticos y equipos que emitan radiación en todo el territorio de Estados Unidos.

FDA es responsable de igual manera del avance de la salud pública mediante la ayuda en la aceleración de la innovación que hace a los medicamentos más efectivos, seguros y accesibles.

Dentro de las principales actividades de FDA se encuentran las siguientes (About FDA What we do):

- Aprobación de productos:

Como toda agencia regulatoria en el mundo, FDA es responsable de autorizar la comercialización de los productos que se pretenden distribuir en el territorio de los Estados Unidos. Dentro de los productos que se encuentran en alcance están los medicamentos, los productos biológicos como vacunas o anticuerpos, dispositivos médicos, medicamentos para uso veterinario y aditivos para uso en alimentos.

- Retiro del producto, cancelación de comercialización y dar alertas de seguridad:

FDA emite periódicamente noticias acerca de retiro de producto que lleva a cabo por alguna alerta sanitaria de seguridad o calidad. De igual manera informa sobre alertas de seguridad y de cancelaciones de comercialización derivadas de las mismas.

- Publicación de guías.

Otra actividad importante que realiza FDA es la constante publicación de guías para los fabricantes de medicamentos, las cuales establecen como llevar a cabo las diferentes etapas del ciclo de vida de un medicamento comercializado en territorio de Estados Unidos.

La FDA es una de las agencias internacionales con mayor cobertura en tema de vacunas y productos biológicos. Para dar seguimiento a la gran cantidad de producto biológicos que la FDA tiene registrados, existe una división dentro de la misma FDA llamada Centro de Evaluación e Investigación de productos Biológicos (CBER por sus siglas en inglés).

La principal misión de CBER es proteger y mejorar la salud de la población a través de la regulación de productos biológicos y relacionados como son sangre, vacunas, alergénicos, tejidos y terapias celulares y genéticas.

3.3 ICH

En los años 1960-1970 muchos países comenzaron a experimentar un incremento en sus regulaciones sanitarias, esto como consecuencia de los problemas que habían surgido en la década anterior con medicamentos como la Talidomida, debido a la poca regulación que existía previo a la comercialización.

El Consejo Internacional de Armonización, o ICH, surgió a partir de la necesidad mundial por armonizar las regulaciones sanitarias de diferentes países (principalmente Unión Europea). Con esto, el objetivo era que una compañía farmacéutica presentara la misma información tanto en España como en Hungría y de esta forma poder optimizar los tiempos necesarios para poder implementar una modificación (International Council for Harmonisation [ICH], 2018).

La ICH a diferencia de todas las agencias de las que ya hemos hablado, no es como tal una agencia regulatoria sino más bien un consejo de diferentes países, cuyo objetivo principal es desarrollar guías para la industria farmacéutica de diferentes temas como pueden ser estabilidades, validaciones, calificaciones, estudios clínicos, etc. Dentro de las principales aportaciones que ha hecho la ICH se encuentra el Documento Técnico Común, o CTD, el cual es el resultado de los acuerdos para poder conformar la información de Calidad, Seguridad y Eficacia en un formato común para todas las autoridades regulatorias. Es importante mencionar que el CTD no pretende establecer reglas de la información correcta o incorrecta que se debe de presentar, sino más bien ser una guía en el racional técnico que las empresas farmacéuticas pueden emplear para establecer su estrategia de como

sustentar una variación a sus productos y el formato en el cual deben de presentar la información a las agencias regulatorias.

3.4 COFEPRIS

La COFEPRIS es un órgano desconcentrado con autonomía administrativa, técnica y operativa de la Secretaría de Salud y al frente de ésta se encuentra un Comisionado Federal designado por el presidente de la República, a propuesta del Secretario de Salud; siendo el Secretario de Salud quien supervisa a la COFEPRIS.

De acuerdo con el Decreto por el que se adicionan los artículos 17 bis, 17 bis 1, 17 bis 2 y se reforman los artículos 313, fracción I y 340, a la Ley General de Salud, las siguientes son las principales actividades y responsabilidades de la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, [COFEPRIS], 2003):

- Efectuar la evaluación de riesgos a la salud en las materias de su competencia, así como identificar y evaluar los riesgos para la salud humana que generen los sitios en donde se manejen residuos peligrosos.

- Proponer al Secretario de Salud la política nacional de protección contra riesgos sanitarios así como su instrumentación en materia de: establecimientos de salud; medicamentos y otros insumos para la salud; disposición de órganos, tejidos, células de seres humanos y sus componentes; alimentos y bebidas, productos de perfumería, belleza y aseo; tabaco, plaguicidas, nutrientes vegetales, sustancias tóxicas o peligrosas para la salud; productos biotecnológicos, suplementos alimenticios, materias primas y aditivos que intervengan en la elaboración de los productos anteriores; así como de prevención y control de los efectos nocivos de los

factores ambientales en la salud del hombre, salud ocupacional y saneamiento básico.

- Elaborar y expedir las normas oficiales mexicanas relativas a los productos, actividades, servicios y establecimientos materia de su competencia, salvo en las materias de organización, control y vigilancia de la prestación de servicios y de establecimientos de salud (hospitales) y control sanitario de los establecimientos dedicados a evitar el tabaquismo y la farmacodependencia.
- Evaluar, expedir o revocar las autorizaciones que en las materias de su competencia se requieran, así como aquellos actos de autoridad que, para la regulación, el control y el fomento sanitario se establecen o derivan de esta Ley, sus reglamentos, las normas oficiales mexicanas y los demás ordenamientos aplicables.
- Expedir certificados oficiales de condición sanitaria de procesos, productos, métodos, instalaciones, servicios o actividades relacionadas con las materias de su competencia.
- Ejercer el control y vigilancia sanitarios de los productos señalados en la fracción II (psicotrópicos), de las actividades relacionadas con los primeros (e tienen valor terapéutico escaso o nulo y que, por ser susceptibles de uso indebido o abuso, constituyen un problema especialmente grave para la salud pública) , de su importación y exportación, así como de los establecimientos destinados al proceso de dichos productos y los establecimientos de salud.
- Ejercer el control y vigilancia sanitarios de la publicidad de las actividades, productos y servicios a los que se refiere esta Ley y sus reglamentos.

- Ejercer el control y la vigilancia sanitarios de las donaciones y trasplantes de órganos y tejidos y células de seres humanos.
- Ejercer las atribuciones que esta Ley y sus reglamentos le confieren a la Secretaría de Salud en materia de sanidad internacional, con excepción de lo relativo a personas.
- Imponer sanciones y aplicar medidas de seguridad en el ámbito de su competencia.
- Ejercer las atribuciones que la Ley General de Salud, la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal, y los demás ordenamientos aplicables le confieren a la Secretaría de Salud en materia de efectos del ambiente en la salud, salud ocupacional, residuos peligrosos, saneamiento básico y accidentes que involucren sustancias tóxicas, peligrosas o radiaciones.
- Participar, en coordinación con las unidades administrativas competentes de la Secretaría de Salud, en la instrumentación de las acciones de prevención y control de enfermedades, así como de vigilancia epidemiológica, especialmente cuando éstas se relacionen con los riesgos sanitarios derivados de los productos, actividades o establecimientos materia de su competencia.

- Las demás facultades que otras disposiciones legales le confieren a la Secretaría de Salud en las materias que conforme a lo dispuesto en este artículo sean competencia de la Comisión³.

En cuanto a la vacuna de influenza COFEPRIS publica recomendaciones anuales, basándose por completo en las emitidas por la Organización Mundial de la Salud. Una vez publicadas estas recomendaciones COFEPRIS comienza con la etapa de evaluación de las modificaciones para garantizar su aprobación en los tiempos necesarios para cumplir con los esquemas de inmunización.

Adicional a la aprobación de Registro, México es uno de los países en el mundo donde es necesario analizar las vacunas que serán comercializadas en el país. Sin embargo, de acuerdo con el artículo 43 del Reglamento de Insumos para la Salud CCAyAC, laboratorio de la COFEPRIS, es el único laboratorio en el país autorizado para el análisis de las vacunas que ingresan al país. Este proceso no será discutido en el alcance del trabajo, sin embargo, es parte de las actividades que COFEPRIS realiza anualmente.

4. PROCEDIMIENTO

- Llevar a cabo una revisión de las diversas regulaciones a nivel internacional y nacional relacionadas con la vacuna de influenza, así como con la actualización anual de cepas mediante las páginas electrónicas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), International Council on Harmonisation (ICH) y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

³ DECRETO por el que se adicionan los artículos 17 bis, 17 bis 1, 17 bis 2, y se reforman los artículos 313, fracción I y 340, a la Ley General de Salud, COFEPRIS, 30 de junio de 2003.

- Consultar los lineamientos de modificaciones para vacunas de la Organización Mundial de la Salud y de la COFEPRIS para revisar los requisitos necesarios para la actualización anual de cepas en vacunas de influenza.

5. RESULTADOS

5.1 Documentación del trámite de solicitud

Como se mencionó anteriormente, COFEPRIS mediante su Guía para Modificaciones a las Condiciones de Registro Sanitario de Vacunas con fecha de publicación 10 de enero de 2020 dio a conocer los requisitos necesarios que deben de presentarse al momento de solicitar la actualización de cepas de temporada para la vacuna de influenza, sin embargo, los requisitos no describen a detalle las características específicas de cada documento. Adicionalmente estos lineamientos contemplan únicamente los requisitos técnicos que deben de ser presentados, falta mencionar toda la documentación administrativa necesaria para poder ingresar un trámite a la COFEPRIS para su evaluación. La documentación administrativa necesaria queda indicada mediante el Acuerdo por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaria de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscrito en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria.

La siguiente tabla desglosa los requisitos de ambos documentos: Guía y Acuerdo:

Tabla 02. Documentos necesarios para la modificación anual de cepas para vacunas de influenza ante la COFEPRIS.

Ref. CTD	Dossier
	Documentación del trámite de solicitud

	Formato de Solicitud de Modificación a las condiciones de registro
	Carta de presentación del trámite
	Copia simple de comunicado de COFEPRIS sobre la actualización anual de cepas
	Copia del comprobante de pago de derechos
	Copia simple de la Licencia Sanitaria
	Copia simple de Aviso de Responsable Sanitario
Documentación correspondiente al registro sanitario	
	Copia simple de registro sanitario
	Copia simple de los marbetes autorizados
	Copia simple de instructivo autorizado
	Copia simple de la Información Para Prescribir Amplia autorizada
	Copia simple de la Información Para Prescribir Reducida autorizada
Documentación para su autorización	
	Original de proyectos de Marbetes: Caja, etiqueta e instructivo para su autorización + 2 copias
	Original de proyectos de texto de las versiones amplia y reducida de la información para prescribir para su autorización + 2 copias
Documentación internacional	
	Documento emitido por la OMS correspondiente a la composición recomendada de la vacuna antiinfluenza para la temporada correspondiente
Información de principio activo - para cada cepa de influenza presente en la vacuna	
3.2.S.2.2	Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso
3.2.S.2.3	Control de materiales
3.2.S.2.5	Validación y/o evaluación del proceso de fabricación
3.2.S.4.1	Especificaciones
3.2.S.4.2	Procedimientos analíticos
3.2.S.4.3	Validación de procedimientos analíticos

3.2.S.4.4	Análisis de lotes
3.2.S.5	Materiales o estándares de referencias
3.2.S.7.3	Datos de estabilidad
Información del producto terminado	
3.2.P.1	Descripción y composición del medicamento
	Original de fórmulas cuali-cuantitativas firmada por el Responsable Sanitario
3.2.P.5.1	Especificaciones
3.2.P.5.2	Procedimientos analíticos
3.2.P.5.3	Validación de procedimientos analíticos
3.2.P.6	Materiales o estándares de referencias
3.2.P.8.3	Datos de estabilidad
	Certificados Analíticos y protocolos de fabricación desde las semillas de trabajo hasta producto terminado

La tabla ofrece un resumen de toda la documentación necesaria, así como también hace un desglose de la información técnica proponiendo un formato CTD para una mayor referencia y estandarización de cómo debe de ser presentada la información.

A continuación, se describirá cada uno de los documentos enlistados en la tabla anterior haciendo referencia a la legislación o documento internacional que ofrece una guía de cómo y que debe de contener para ser aprobado por la COFEPRIS.

5.1.1 Formato de Solicitud de Modificación a las Condiciones de Registro.

El 28 de enero de 2011 fue publicado en el Diario Oficial de la Federación un Acuerdo por los que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria. Es decir, el objetivo de este

documento es enlistar los trámites, los requisitos generales y los formatos para poder ingresar los trámites ante la Comisión Federal para Protección contra Riesgos Sanitarios.

Los trámites se identifican por Homoclaves, es decir claves de números y letras, los cuales ayudan a la COFEPRIS a identificar el tipo de trámite que se ingresa, ya sea una Modificación, una Prórroga de Registro Sanitario, etc.

Para el caso de la modificación de actualización de cepas la Homoclave con la que se identifica este cambio es la siguiente:

Tabla 03. Homoclave utilizada para la modificación de actualización anual de cepas para vacunas de influenza.

Homoclave	Nombre, modalidad
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 Contenido de Envases.

Es importante aclarar el porqué de utilizar esta Homoclave. No hay una Homoclave específica que hable sobre la actualización anual de cepas de vacuna de influenza; esta Homoclave al abarcar las modificaciones que tengan un impacto en la presentación o en el contenido del envase, como puede ser un cambio en la formulación, es la más parecida en cuanto a descripción a lo que la modificación anual de cepas modifica en la vacuna.

En el documento del Acuerdo mencionado anteriormente, así como en el Instructivo de llenado del formato de Autorizaciones, publicado en la página de COFEPRIS, da

las instrucciones de cómo debe de llenarse el formato, así como, dependiendo de la Homoclave, que secciones deben de llenarse. A continuación, se da un ejemplo del formato de Autorizaciones señalando las secciones que deberían llenarse para la Homoclave COFEPRIS-04-015-F para actualización anual de cepas de influenza:

La guía de llenado marca que deben de llenarse las secciones 1, 2, 3, 4, 5 (campos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 17, 21, 22, 29, 30, 34 y 35), 8.A., 8.B, 8.C y 8.D. Estos aparecen marcados en color rojos; en cuanto al campo 15 de la sección 5 marcado en azul, no es un punto requerido por la guía de llenado sin embargo el colocarlo da una mayor referencia a COFEPRIS sobre el producto del que estamos solicitando una modificación. ⁴

⁴ ACUERDO por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado el 28 de enero de 2011, COFEPRIS, 12 de diciembre de 2012.

Autorizaciones, Certificados y Visitas

Homoclave del formato	Uso exclusivo de la COFEPRIS
FF-COFEPRIS-01	Número de ingreso
Número de RUPA	

Antes de llenar este formato lea cuidadosamente el instructivo, la guía y el listado de documentos anexos.
 Llenar con letra de molde legible o máquina o computadora.
 El formato no será válido si presenta tachaduras o enmendaduras en la información.

1. Homoclave, nombre y modalidad del trámite	
Homoclave:	Nombre:
Modalidad:	

2. Datos del propietario	
Persona física	Persona moral
RFC:	RFC:
CURP (opcional):	Denominación o razón social:
Nombre(s):	Representante legal o apoderado que solicita el trámite
Primer apellido:	RFC:
Segundo apellido:	CURP (opcional):
Lada:	Nombre(s):
Teléfono:	Primer apellido:
Extensión:	Segundo apellido:
Correo electrónico:	Lada:
	Teléfono:
	Extensión:
	Correo electrónico:

Domicilio fiscal del propietario	
Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vialidad:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	Entidad Federativa:
Número exterior:	Entre vialidad (tipo y nombre):
Número interior:	Y vialidad (tipo y nombre):
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Vialidad posterior (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	Lada:
	Teléfono:
	Extensión:

"De conformidad con los artículos 4 y 69-M, fracción V de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, los formatos para solicitar trámites y servicios deberán publicarse en el Diario Oficial de la Federación (DOF)"

Figura 02. Formato de autorización (1/11)

3. Datos del establecimiento	
RFC:	Denominación o razón social:
Indique la clave y descripción del giro que corresponda al establecimiento de acuerdo al Sistema de Clasificación Industrial de América del Norte:	
Clave SCIAN	Descripción del SCIAN
Número de licencia sanitaria o indique si presentó aviso de funcionamiento:	
Nota: Si el espacio es insuficiente para las claves SCIAN adicione los renglones necesarios.	
Responsable sanitario	Sólo para el alta de licencia sanitaria
RFC:	Horario de operaciones:
CURP (opcional):	D L M M J V S de HH:MM a HH:MM
Nombre(s):	D L M M J V S de HH:MM a HH:MM
Primer apellido:	Fecha de inicio de operaciones: DD / MM / AAAA
Segundo apellido:	
Domicilio del establecimiento	
Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vialidad:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	Entidad Federativa:
Número exterior:	Número interior:
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Entre vialidad (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	Y vialidad (tipo y nombre):
	Vialidad posterior (tipo y nombre):
	Lada:
	Teléfono:
	Extensión:
Representante(s) legal(es) y persona(s) autorizada(s)	
Representante legal	Persona autorizada
CURP (opcional):	CURP (opcional):
Nombre(s):	Nombre(s):
Primer apellido:	Primer apellido:
Segundo apellido:	Segundo apellido:
Lada:	Lada:
Teléfono:	Teléfono:
Extensión:	Extensión:
Correo electrónico:	Correo electrónico:
Nota: Reproducir el apartado de Representante(s) legal(es) y/o persona(s) autorizada(s), tantas veces sea necesario.	

Figura 02. Formato de autorización (2/11)

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Representante legal	Persona autorizada
CURP (opcional):	CURP (opcional):
Nombre(s):	Nombre(s):
Primer apellido:	Primer apellido:
Segundo apellido:	Segundo apellido:
Lada:	Lada:
Teléfono:	Teléfono:
Extensión:	Extensión:
Correo electrónico:	Correo electrónico:

Representante legal	Persona autorizada
CURP (opcional):	CURP (opcional):
Nombre(s):	Nombre(s):
Primer apellido:	Primer apellido:
Segundo apellido:	Segundo apellido:
Lada:	Lada:
Teléfono:	Teléfono:
Extensión:	Extensión:
Correo electrónico:	Correo electrónico:

Nota: Reproducir el apartado de Representante(s) legal(es) y persona(s) autorizada(s), tantas veces sea necesario.

4. Modificación y/o prórroga	
Seleccione una opción: <input type="checkbox"/> Modificación <input type="checkbox"/> Prórroga	Número de documento:
Dice / condición autorizada	Debe decir / condición solicitada

5. Datos del producto

Producto	Producto
1) Nombre de la clasificación del producto o servicio:	1) Nombre de la clasificación del producto o servicio:
2) Especificar:	2) Especificar:
3) Denominación específica del producto:	3) Denominación específica del producto:
4) Nombre (marca comercial) o denominación distintiva:	4) Nombre (marca comercial) o denominación distintiva:

Figura 02. Formato de autorización (3/11)

5) Denominación Común Internacional (DCI) o genérica o nombre científico o identificador único de la OCDE:	5) Denominación Común Internacional (DCI) o genérica o nombre científico o identificador único de la OCDE:
6) Forma farmacéutica o forma física:	6) Forma farmacéutica o forma física:
7) Tipo de producto:	7) Tipo de producto:
8) Fracción arancelaria:	8) Fracción arancelaria:
9) Cantidad de lotes:	9) Cantidad de lotes:
10) Unidad de medida:	10) Unidad de medida:
11) Cantidad o volumen total:	11) Cantidad o volumen total:
12) Número de piezas a fabricar:	12) Número de piezas a fabricar:
13) Kilogramos o gramos por lote:	13) Kilogramos o gramos por lote:
14) Número de permiso sanitario de importación o exportación o clave alfanúmerica:	14) Número de permiso sanitario de importación o exportación o clave alfanúmerica:
15) Número de registro sanitario:	15) Número de registro sanitario:
16) Número de acta:	16) Número de acta:
17) Presentación:	17) Presentación:
18) Uso específico o proceso:	18) Uso específico o proceso:
19) Clave del(de los) lote(s):	19) Clave del(de los) lote(s):
20) Indicaciones de uso:	20) Indicaciones de uso:
21) Concentración:	21) Concentración:
22) Indicaciones terapéuticas:	22) Indicaciones terapéuticas:
23) Fecha de fabricación:	23) Fecha de fabricación:
24) Fecha de caducidad:	24) Fecha de caducidad:
25) Temperatura de almacenamiento:	25) Temperatura de almacenamiento:
26) Temperatura de transporte:	26) Temperatura de transporte:
27) Medio de transporte o aduana de entrada:	27) Medio de transporte o aduana de entrada:
28) Identificación de contenedores:	28) Identificación de contenedores:
29) Envase primario:	29) Envase primario:
30) Envase secundario:	30) Envase secundario:
31) Tipo de embalaje y número de unidades de embalaje:	31) Tipo de embalaje y número de unidades de embalaje:
32) Número de partida:	32) Número de partida:

Figura 02. Formato de autorización (4/11)

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

33) Clave del cuadro básico o catálogo del sector salud (CBSS):	33) Clave del cuadro básico o catálogo del sector salud (CBSS):
34) Presentación destinada a: <input type="radio"/> Exportación <input type="radio"/> Genérico <input type="radio"/> Sector Salud <input type="radio"/> Venta	34) Presentación destinada a: <input type="radio"/> Exportación <input type="radio"/> Genérico <input type="radio"/> Sector Salud <input type="radio"/> Venta
35) Fabricación del producto: <input type="radio"/> Nacional <input type="radio"/> Extranjero	35) Fabricación del producto: <input type="radio"/> Nacional <input type="radio"/> Extranjero
36) Unidad de medida de aplicación de la TIGIE (UMT):	36) Unidad de medida de aplicación de la TIGIE (UMT):
37) Cantidad de unidad de medida de aplicación de la TIGIE:	37) Cantidad de unidad de medida de aplicación de la TIGIE:
38) Tipo de organismo genéticamente modificado (OGM) sólo un producto por solicitud:	38) Tipo de organismo genéticamente modificado (OGM) sólo un producto por solicitud:
39) Número de programa IMMEX (sólo para empresas que estén dentro del programa para la industria manufacturera, maquiladora y de servicios de exportación):	39) Número de programa IMMEX (sólo para empresas que estén dentro del programa para la industria manufacturera, maquiladora y de servicios de exportación):

Nota: Reproducir datos del producto, tantas veces como sea necesario conforme a lo establecido en cada tipo de trámite.

6. Información para certificados

Uso del certificado (para exportación, registro, prórroga y otros):	País destino:
Especificar características:	

7. Información para protocolo de investigación

Marca el tipo de protocolo a realizar:	<input type="radio"/> Nuevo	<input type="radio"/> Modificación o enmienda
Título del protocolo:		
Vía de administración (medicamentos o dispositivos médicos):		
Nombre del investigador principal:		
Nombre(s) de la(s) institución(es) donde se realizará la investigación:		

Figura 02. Formato de autorización (5/11)

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

8. Información para registro sanitario de insumos para la salud

8.A. Para producto maquilado

Persona física		Datos del responsable sanitario	
RFC:(a):		RFC:	
CURP (opcional):		CURP (opcional):	
Nombre(s):		Nombre(s):	
Primer apellido:		Primer apellido:	
Segundo apellido:		Segundo apellido:	
(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.		Lada:	
Persona moral		Teléfono:	
RFC:(a):		Extensión:	
Denominación o razón social:		Correo electrónico:	
(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.			
Etapa del proceso de fabricación:			
Número de licencia sanitaria o aviso de funcionamiento:			
Domicilio para el producto maquilado			
Código postal:		Localidad:	
Tipo y nombre de vialidad:		Municipio o alcaldía:	
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)		Entidad Federativa:	
Número exterior:		Entre vialidad (tipo y nombre):	
Número interior:		Y vialidad (tipo y nombre):	
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:		Vialidad posterior (tipo y nombre):	
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)			

8.B. Datos del fabricante en el extranjero para productos de importación o nacionales

Persona física		Persona moral	
RFC:(a):		RFC:(a):	
CURP (opcional):		Denominación o razón social:	
Nombre(s):			
Primer apellido:			
Segundo apellido:			
(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.			

Figura 02. Formato de autorización (6/11)

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Domicilio del fabricante en el extranjero para productos de importación o nacionales	
Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vialidad:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	Entidad Federativa:
Número exterior: Número interior:	Entre vialidad (tipo y nombre):
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Y vialidad (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	Vialidad posterior (tipo y nombre):
Nota: En caso de ser más de un fabricante, podrá reproducir esta sección cuantas veces sea necesario.	

8.C. Datos del proveedor o distribuidor (para insumos para la salud)	
Persona física	Persona moral
RFC:(a):	RFC :(a):
CURP (opcional):	Denominación o razón social:
Nombre(s):	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	
(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.	
Domicilio del proveedor o distribuidor (para insumos para la salud)	
Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vialidad:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	Entidad Federativa:
Número exterior: Número interior:	Entre vialidad (tipo y nombre):
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Y vialidad (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	Vialidad posterior (tipo y nombre):
Nota: En caso de ser más de un fabricante o distribuidor, podrá reproducir esta sección cuantas veces sea necesario.	

8.D. Datos del establecimiento que acondicionará o almacenará los insumos para la salud	
Persona física	Persona moral
RFC:(a):	RFC :(a):
CURP (opcional):	Denominación o razón social:
Nombre(s):	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	
(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.	

Figura 02. Formato de autorización (7/11)

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

Domicilio del establecimiento que acondicionará o almacenará los insumos para la salud

Código postal:		Localidad:
Tipo y nombre de vialidad:		Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)		Entidad Federativa:
Número exterior:	Número interior:	Entre vialidad (tipo y nombre):
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:		Y vialidad (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)		Vialidad posterior (tipo y nombre):
(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.		

9. Información para importación, exportación y otras autorizaciones

Régimen de importación (sólo para importadores)	<input type="radio"/> Temporal	<input type="radio"/> Definitiva	<input type="radio"/> Depósito fiscal
País de origen:	País de procedencia:		
País de destino:	Aduana de entrada o salida: (Especifique sólo una)		

9.A. Datos del fabricante

Persona física	Persona moral
RFC:(a):	RFC:(a):
CURP (opcional):	Denominación o razón social:
Nombre(s):	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Domicilio del fabricante

Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vialidad:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	Entidad Federativa:
Número exterior:	Número interior:
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Entre vialidad (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	Y vialidad (tipo y nombre):
(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.	Vialidad posterior (tipo y nombre):

Figura 02. Formato de autorización (8/11)

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

9.B. Datos del proveedor o distribuidor

Persona física	Persona moral
RFC:(a):	RFC:(a):
CURP (opcional):	Denominación o razón social:
Nombre(s):	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Domicilio del proveedor o distribuidor

Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vialidad:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	Entidad Federativa:
Número exterior: Número interior:	Entre vialidad (tipo y nombre):
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Y vialidad (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	Vialidad posterior (tipo y nombre):

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

9.C. Datos del destinatario (destino final)

Persona física	Persona moral
RFC:	RFC:
CURP (opcional):	Denominación o razón social:
Nombre(s):	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	

Domicilio del destinatario (destino final)

Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vialidad:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	Entidad Federativa:
Número exterior: Número interior:	Entre vialidad (tipo y nombre):
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Y vialidad (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	Vialidad posterior (tipo y nombre):

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

Figura 02. Formato de autorización (9/11)

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

9.D Datos del facturador

Persona física	Persona moral
RFC:	RFC:
CURP (opcional):	Denominación o Razón social: ^(b) :
Nombre(s): ^(b) :	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	

(b) Sólo para insumos para la salud.

Domicilio del facturador

Código postal:	Localidad:
Tipo y nombre de vialidad:	Municipio o alcaldía:
(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)	Entidad Federativa:
Número exterior: Número interior:	Entre vialidad (tipo y nombre):
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	Y vialidad (tipo y nombre):
(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)	Vialidad posterior (tipo y nombre):

(a) Sólo cuando el establecimiento sea nacional.

10. Información para la autorización de terceros

10.A. Laboratorio de pruebas	10.B. Unidades de verificación
<input type="radio"/> Análisis de alimentos, bebidas y suplementos alimenticios y productos de perfumería y belleza.	<input type="radio"/> Verificación de establecimientos
<input type="radio"/> Análisis de medicamentos y dispositivos médicos	<input type="radio"/> Muestreo
<input type="radio"/> Análisis de plaguicidas, fertilizantes y nutrientes vegetales	<input type="radio"/> Otro (especifique): _____
<input type="radio"/> Otro (especifique): _____	

10.C. Pruebas de intercambiabilidad para medicamentos genéricos intercambiables
<input type="radio"/> Unidad clínica para realizar estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia
<input type="radio"/> Unidad analítica para realizar estudios de biodisponibilidad y/o bioequivalencia
<input type="radio"/> Unidad analítica para estudios de perfiles de disolución

Figura 02. Formato de autorización (10/11)

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

11. Datos de la persona que realiza tatuajes, micropigmentación y/o perforaciones

Persona física	
RFC:	
CURP (opcional):	
Nombre(s):	
Primer apellido:	
Segundo apellido:	
Lada:	
Teléfono:	
Extensión:	
Correo electrónico:	



Horario de operaciones:										
D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	a	HH:MM
D	L	M	M	J	V	S	de	HH:MM	a	HH:MM

En caso de prórroga, indique el número de la tarjeta de control sanitario:

Domicilio particular de la persona que realiza tatuajes, micropigmentación y/o perforaciones

Código postal:	
Tipo y nombre de vialidad:	
<small>(Por ejemplo: Avenida, boulevard, calle, carretera, camino, privada, terracería entre otros.)</small>	
Número exterior:	Número interior:
Tipo y nombre de la colonia o asentamiento humano:	
<small>(Tipo de asentamiento humano por ejemplo: Condominio, hacienda, rancho, fraccionamiento entre otros.)</small>	

Localidad:
Municipio o alcaldía:
Entidad Federativa:
País:
Entre vialidad (tipo y nombre):
Y vialidad (tipo y nombre):
Vialidad posterior (tipo y nombre):

Declaro bajo protesta decir verdad que cumplo con los requisitos y normatividad aplicable, sin que me eximan de que la autoridad sanitaria verifique su cumplimiento, esto sin perjuicio de las sanciones en que puedo incurrir por falsedad de declaraciones dadas a una autoridad. Y acepto que la notificación de este trámite se realice a través del Centro Integral de Servicios u oficinas en los estados correspondientes al Sistema Federal Sanitario. (Artículo 35 fracción II de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo)

Los datos o anexos pueden contener información confidencial, ¿está de acuerdo en hacerlos públicos? Si No

Nombre completo y firma autógrafa del propietario o representante legal o responsable sanitario

Para cualquier aclaración, duda y/o comentario con respecto a este trámite, sírvase llamar al Centro de Atención Telefónica de la COFEPRIS, en la Ciudad de México o de cualquier parte del país marque sin costo al 01-800-033-5050 y en caso de requerir el número de ingreso y/o seguimiento de su trámite enviado al área de Tramitación Foránea marque sin costo al 01-800-420-4224.

Figura 02. Formato de autorización (11/11)

5.1.2 Carta de presentación del trámite.

Para este caso no existe ningún documento o regulación donde indique un formato establecido para la carta de solicitud o presentación del trámite sin embargo se sugiere que sea lo más clara y descriptiva posible y que al menos contenga la siguiente información:

- Fecha de sometimiento.
- Nombre, posición y área a quien va dirigida la carta (normalmente siempre se dirige al Comisionado de Autorización Sanitaria).
- Nombre comercial, número de registro, forma farmacéutica y nombre genérico del producto para el cual se está buscando la modificación.
- Homoclave utilizada para el ingreso de la modificación.
- Descripción detallada de la modificación o modificaciones solicitadas*.
- Resumen de la información técnica que soporta los cambios solicitados.

* Para el caso de modificación por actualización anual de cepas en vacunas de influenza es recomendable solamente solicitar esa modificación, esto para poder obtener una aprobación más oportuna.

5.1.3 Comunicado de COFEPRIS sobre la actualización anual de cepas.

La COFEPRIS previo a la revisión del sometimiento de actualización anual de cepas para vacunas de influenza, publica en su página de internet un comunicado para la actualización de cepas de temporada. Este comunicado tiene como finalidad dar a conocer a la Industria Farmacéutica y a la población en general sobre las cepas que recomienda la OMS para la próxima temporada de vacunación, así como también ciertas indicaciones de cómo debe de ingresar este trámite (que Homoclave se debe de utilizar), así como ciertas pautas adicionales como por ejemplo que el sometimiento de actualización solo debe de tener como alcance la actualización anual y no otra modificación adicional.

5.1.4 Comprobante de pago de derechos

De acuerdo al artículo 3 de la Ley Federal de Derechos, toda persona física o moral que quiere realizar un trámite ante la Autoridad Nacional requiere realizar un pago de derechos en las oficinas que autorice la Secretaria de Salud. Para el caso de los trámites realizados por la Secretaria de Salud y más específicamente ante la COFEPRIS, cada uno de ellos tiene un costo diferente y dependerá el monto de los siguientes factores:

- El tipo de trámite, es decir si se trata de una solicitud de registro nuevo, modificación o renovación de registro.
- La naturaleza del producto, es decir si se trata de una vacuna, un medicamento alopático, un medicamento herbolario o un dispositivo médico.
- El tipo de producto, es decir si se trata de una molécula nueva o un medicamento genérico.

Para saber exactamente cuál es el monto a pagar para el tipo de trámite, la COFEPRIS publica en su página de internet un listado con los precios por trámite, así como una herramienta para poder generar una hoja de ayuda para poder realizar el pago.

5.1.5 Licencia Sanitaria

La Ley General de Salud establece una clasificación para los establecimientos dedicados a la fabricación, incluyendo importación y exportación, de medicamentos de la siguiente manera (Secretaria de Salud, 2006):

- I. Fábrica o laboratorio de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos para uso humano.
- II. Fábrica o laboratorio de medicamentos o productos biológicos para uso humano.
- III. Fábrica o laboratorio de remedios herbolarios.

- IV. Laboratorio de control químico, biológico, farmacéutico o de toxicología, para el estudio, experimentación de medicamentos y materias primas, o auxiliar de la regulación sanitaria.
- V. Almacén de acondicionamiento de medicamentos o productos biológicos y de remedios herbolarios.
- VI. Almacén de depósito y distribución de medicamentos o productos biológicos para uso humano, y de remedios herbolarios.
- VII. Almacén de depósito y distribución de materias primas para la elaboración de medicamentos para uso humano.
- VIII. Droguería: El establecimiento que se dedica a la preparación y expendio de medicamentos magistrales y oficinales, además de la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquéllas que contengan estupefacientes y psicotrópicos y otros insumos para la salud.
- IX. Botica: El establecimiento que se dedica a la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquéllas que contengan estupefacientes y psicotrópicos o demás insumos para la salud.
- X. Farmacia: El establecimiento que se dedica a la comercialización de especialidades farmacéuticas, incluyendo aquéllas que contengan estupefacientes y psicotrópicos, insumos para la salud en general, así como productos cosméticos, y productos de aseo.
- XI. Establecimientos destinados al proceso de medicamentos para uso veterinario.
- XII. Los demás que determine el Consejo de Salubridad General.⁵

De acuerdo con el artículo 258 de la misma Ley General de Salud, los establecimientos a que se refieren las fracciones I, II, IV y XI, deben contar con una licencia sanitaria expedida por la Secretaría de Salud. Las vacunas entran dentro de la fracción II de la clasificación, por lo cual es necesario que todo laboratorio que tenga la intención de comercializar una vacuna en territorio mexicano cuente con una Licencia Sanitaria.

⁵ Ley General de Salud, Secretaría de salud, 16 de febrero de 2016.

En el Reglamento de Insumos para la Salud, en su capítulo II hablan específicamente sobre los requisitos que deben de cumplir los laboratorios para poder obtener una Licencia Sanitaria. Este al ser un documento meramente administrativo, la información que se debe de presentar para obtener esta Licencia es la siguiente:

- Formato de Autorizaciones, Certificados y Visitas.
- Comprobante del pago de derechos.
- Original y copia para cotejo del acta constitutiva o poder notarial que acredite al representante legal.
- Copia de identificación oficial del representante legal y personas autorizadas.
- Registro Federal de Contribuyentes.

La finalidad de presentar este documento es demostrar ante la COFEPRIS que el Laboratorio cumple con los requisitos administrativos para poder comercializar un producto dentro del territorio mexicano.

Otra cosa importante es que, previo a la emisión de la Licencia Sanitaria, la COFEPRIS visitara al solicitante para corroborar sus instalaciones y documentos en sitio, es una visita de verificación muy parecida a la que se da por una solicitud de Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación.

5.1.6 Aviso de Responsable Sanitario

Como lo vimos en el tema anterior, existen ciertos establecimientos que deben de contar con una Licencia Sanitaria. De igual manera y de acuerdo al artículo 257 de la Ley General de Salud, estos mismos establecimientos deberán contar con un

responsable de la identidad, pureza y seguridad de los productos. A estos responsables, la Ley General de Salud lo define como Responsable Sanitario.

De acuerdo con la misma Ley General de Salud, los responsables sanitarios de los establecimientos referidos en el artículo 257, deberán ser profesionales con título registrado por las autoridades educativas competentes de acuerdo con los siguientes requisitos (Secretaria de Salud, 2006):

- I. En los establecimientos a que se refieren las fracciones I, IV, V y VI deberá ser farmacéutico, químico farmacéutico biólogo, químico farmacéutico industrial o profesional cuya carrera se encuentre relacionada con la farmacia; en los casos de establecimientos que fabriquen medicamentos homeopáticos, el responsable podrá ser homeópata.
- II. En los establecimientos a que se refieren las fracciones II y VII, además de los profesionales señalados en la fracción anterior, el responsable podrá ser un químico industrial.
- III. En los establecimientos señalados en las fracciones III y VIII, además de los profesionales citados en la fracción I, podrá ser responsable un médico.
- IV. En los establecimientos señalados en las fracciones IX y X, únicamente requieren dar aviso de responsable, aquellos que expendan medicamentos que contengan estupefacientes o sustancias psicotrópicas, quienes podrán ser cualquiera de los profesionales enunciados en las fracciones I, II y III del presente artículo. De no ser el caso, el propietario será responsable en los términos del artículo 261 de esta Ley.
- V. En los establecimientos señalados en la fracción XI, el responsable podrá ser, además de los profesionales indicados en la fracción I de este artículo, un médico veterinario zootecnista.
- VI. En los establecimientos señalados en la fracción XII, el Consejo de Salubridad General determinará los requisitos del responsable sanitario⁶.

⁶ Ley General de Salud, Secretaria de salud, 16 de febrero de 2016.

En los casos en que resulten afectadas, por acción u omisión, la identidad, pureza, conservación, preparación, dosificación o fabricación de los productos, el responsable del establecimiento y el propietario del mismo responderán solidariamente de las sanciones que correspondan en los términos que señalen esta Ley y demás disposiciones legales aplicables.

En el Reglamento de Insumos para la Salud en su Capítulo III en el artículo 121, describe las responsabilidades del Responsable Sanitario de las fábricas o laboratorios de medicamentos y productos biológicos para uso humano y de las fábricas o laboratorios de materias primas para la elaboración de medicamentos o productos biológicos para uso humano (Secretaría de Salud, 2014):

- I. Supervisar que el proceso de fabricación de los Insumos se ajuste a los requisitos establecidos en la Norma correspondiente.
- II. Autorizar por escrito los procedimientos normalizados de operación.
- III. Establecer y supervisar las aplicaciones de los procedimientos que permitan la liberación de materias primas, medicamentos en proceso y productos terminados.
- IV. Autorizar por escrito los procedimientos vinculados con el proceso de los fármacos y medicamentos que sean o contengan estupefacientes o psicotrópicos.
- V. Estar presentes durante las visitas de verificación que practique la Secretaría o designar, por escrito, a quien habrá de representarlos en ellas en caso de ausencia⁷.

⁷ Reglamento de insumos para la salud, Secretaría de Salud, 14 de marzo de 2014.

El fin de presentar este documento es que el Laboratorio demuestre que cuenta con una persona responsable de la identidad, pureza, conservación, preparación, dosificación o fabricación de la vacuna de influenza.

5.2 Documentación correspondiente al registro sanitario

5.2.1 Registro Sanitario

De acuerdo con el Reglamento de Insumos para la Salud, la Secretaría de Salud otorga el registro sanitario a los insumos asignándoles una clave alfanúmerica y las siglas SSA, la cual debe de ser expresada en el etiquetado de los productos.

El artículo 167 del Reglamento de Insumos para la Salud establece los requisitos que deben de presentarse para solicitar un Registro Sanitario (Secretaría de Salud, 2014):

- 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 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.
- IV. Anexar la documentación que demuestre que es el titular de la patente de la sustancia o ingrediente activo o que cuenta con la licencia correspondiente, ambas inscritas en el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial.

- V. Identificación del origen y certificado de buenas prácticas de fabricación de fármaco y producto terminado expedido por la Secretaría o por la autoridad competente del país de origen⁸.

El mismo Reglamento de Insumos para la Salud menciona que para poder comercializar un medicamento o insumo para la salud en territorio mexicano es necesario que este cuente con un Registro Sanitario.

5.2.2 Etiquetas e instructivos

Es importante mencionar que este punto se refiere a dos requerimientos:

- i. Etiquetas e instructivos previamente autorizados. Estos son las etiquetas e instructivos que fueron emitidos junto con la última autorización dada por la COFEPRIS.
- ii. Etiquetas e instructivos para autorizar. Estos son los proyectos de etiquetas e instructivo actualizados con las cepas de la nueva temporada los cuales deben de ser autorizados por la COFEPRIS.

➤ Etiquetas.

Ambos proyectos de marbetes o etiqueta para envase secundario y primario deben de contener la suficiente información para que de manera visual el médico y el paciente identifiquen el medicamento, su sustancia activa, formulación, fabricantes, lote, caducidad y diferentes indicaciones.

El siguiente formato establece la información mínima que debe de contener los marbetes para envase primario y secundario, con referencia cruzada al numeral de

⁸ Reglamento de insumos para la salud, Secretaría de Salud, 14 de marzo de 2014.

la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios al que hacen referencia.

Esquema 1. Draft para la elaboración de Proyecto de Marbete de Envase Secundario y Primario conforme a la NOM-072-SSA1-2012, indicando el numeral correspondiente

PROYECTO DE MARBETE PARA ENVASE SECUNDARIO “VACUNA”.

Denominación Distintiva (5.1)

Denominación genérica (5.2) Art 25 RIS

Forma farmacéutica (5.4)

Concentración (5.5)

Presentación específica (5.5.1) cuando aplique

Consideración de uso (5.6 y FEUM) cuando aplique

LOGO (5.17.2.8, 5.17.2.9 y 5.17.2.10)

Contenido (5.18), Información del expediente

Fórmula (5.7): Cada dosis de 0.5 ml contiene... (5.7.6.5):

Cepa análoga a H1N1* _____ mcg (5.8.4)

(5.8.1) Excipiente cbp, csp o cs 1 tableta

*Fabricado en... (5.7.6.6)

Vía de administración: Intramuscular. (5.10 y FEUM).

Dosis: La que el médico señale (5.9).

“Si no se administra todo el producto, deséchese el sobrante”. (5.10.2.9)

“No se administre si el cierre ha sido violado”. (5.10.2.9)

“Deséchese inmediatamente después de su uso”. (5.10.2.10)

Leyenda de conservación. (5.11), Información del expediente

Leyendas de advertencia y precautorias. (5.12)

Leyenda de embarazo (si aplica). 6.1.5

Su venta requiere receta médica 6.1.4

Leyendas para todos los medicamentos. (6.1.6)

No se deje al alcance de los niños. (6.1.6.1)

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:
farmacovigilancia@cofepris.gob.mx (6.1.6.2)

®Marca Registrada

Reg. No. _____ SSA ___ (5.13.1)

Lote: (5.14)

Caducidad: (5.15 y 5.15.1)

Precio máximo al público: (5.20)

Datos del fabricante, comercializador, titular del registro y en su caso representante legal en México. (5.17.2.1 a 5.17.2.4)

PROYECTO DE MARBETE PARA ENVASE PRIMARIO. “FRASCO ÁMPULA”

Envase Primario Pequeño (5.24)

DENOMINACIÓN DISTINTIVA (5.24.1)

Denominación genérica (5.24.2)

Forma farmacéutica (5.24.3)

Concentración (5.24.4)

Consideración de uso (5.24.5) cuando aplique

Vía de administración (5.24.6 y 5.10.1)

Reg. No. _____ SSA ____ (5.24.7)

Lote: (5.24.8)

Cad.: (5.24.9)

➤ **Instructivo**

De acuerdo con el punto 7.2 de la Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios, indica que todas las vacunas requieren instructivo y que estos deberán expresar la posología e indicaciones terapéuticas.

Para los medicamentos que requieran instructivo, éste deberá estar redactado en lenguaje claro, sencillo y que contenga al menos:

- a) Denominación genérica y/o distintiva.
- b) Instrucciones para su aplicación y uso.
- c) Precauciones y contraindicaciones, incluyendo las de embarazo y lactancia, así como la dosis.
- d) Reacciones adversas frecuentes y reacciones adversas graves, indicar cuáles deben ser valoradas por el médico y si alguna es motivo de atención urgente.
- e) Interacciones con alimentos y bebidas.
- f) Interacciones medicamentosas.
- g) Agregar la siguiente advertencia “Si tiene alguna duda, consulte a su médico”.

- h) Cualquier otra que fije la Secretaría de Salud, de acuerdo con la naturaleza del medicamento⁹.

5.2.3 Información para prescribir.

Este punto al igual que el anterior, se refiere a dos requerimientos diferentes:

- i. Información para prescribir previamente autorizada.
- ii. Información para prescribir para autorizar.

La información para prescribir es información sobre las características del medicamento, en este caso vacuna, cuya intención es proporcionarle al médico una mayor información que le ayude a tomar la decisión de recetar un medicamento o no.

De acuerdo con el Reglamento de Insumos para la salud en materia de publicidad, la información para prescribir de medicamentos sólo será dirigida a los profesionales de la salud; será autorizada previamente a su publicidad al momento de otorgar el registro del medicamento, y deberá incluir los siguientes datos:

- 1) La denominación distintiva.
- 2) La denominación genérica.
- 3) La forma farmacéutica y formulación.
- 4) Las indicaciones terapéuticas.
- 5) La farmacocinética y farmacodinamia.
- 6) Las contraindicaciones.
- 7) Las precauciones generales.
- 8) Las restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia.
- 9) Las reacciones adversas y secundarias.

⁹ Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios, Secretaría de Salud, 21 de noviembre de 2012.

- 10) Las interacciones medicamentosas y de otro género.
- 11) Las alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio.
- 12) Las precauciones en relación con efectos carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad.
- 13) La dosis y la vía de administración.
- 14) Las manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental.
- 15) La presentación o presentaciones.
- 16) Las recomendaciones sobre almacenamiento.
- 17) Las leyendas de protección.
- 18) El nombre y el domicilio del laboratorio.
- 19) El número de registro del medicamento ante la Secretaría¹⁰.

De la información para prescribir existen dos versiones, una versión amplia que debe de contener toda la información mencionada anteriormente y una versión reducida que contiene todo menos los puntos 5, 11 y 16.

Los documentos para actualizar solamente deben de contener como cambio las nuevas cepas correspondientes a la nueva temporada, de no ser así esta podría correr el riesgo de ser evaluada diferente y por ende tardar más tiempo de lo necesario en su evaluación.

5.3 Documentación internacional.

5.3.1 Recomendación de la OMS correspondiente a la composición de la vacuna de influenza para la temporada correspondiente.

¹⁰ Reglamento de Insumos para la Salud en materia de publicidad, Secretaría de Salud, 14 de febrero de 2014.

Como se mencionó anteriormente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica en el mes de febrero las recomendaciones de la composición de las vacunas de influenza para su utilización en el hemisferio norte (WHO Influenza, 2019). Este documento puede ser encontrado en la siguiente dirección electrónica:

- <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>

Las secciones que el documento contiene son las siguientes:

➤ **Actividad de la influenza estacional, por un periodo de tiempo.**

Es un breve resumen sobre el comportamiento de la influenza en los cinco continentes, como fue a comparación de años anteriores, así como la distribución de las cepas A(H1N1), A(H3N2) y las tipo B en los diferentes continentes.

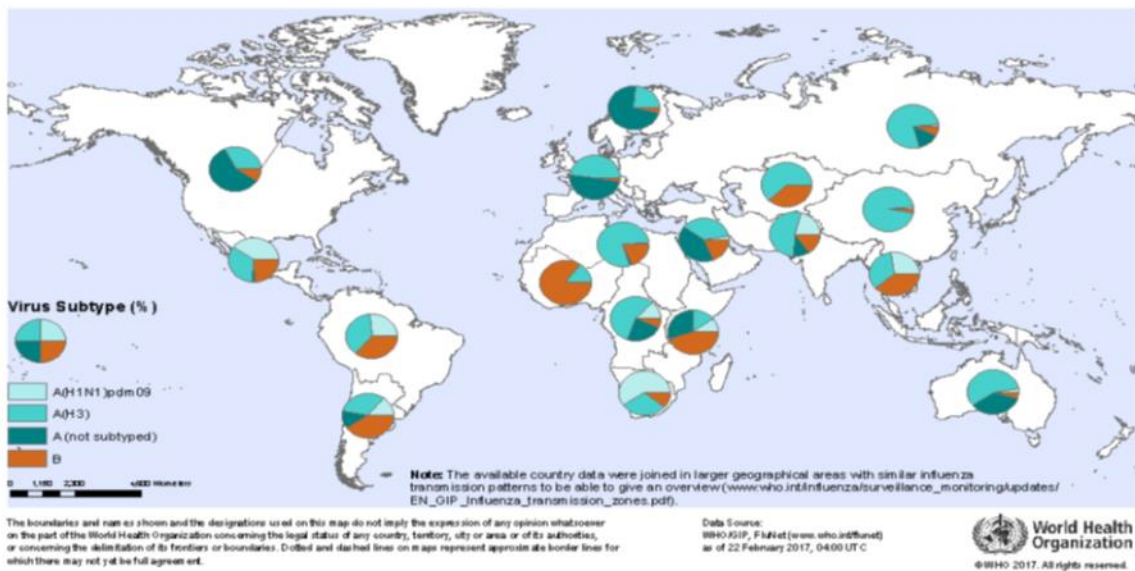


Figura 03. Distribución de los subtipos de influenza en zonas de transmisión, septiembre 2016 a febrero 2017.

➤ **Infecciones de influenza por Zoonosis causada por los virus A(H5), A(H7N9), A(H7N2), A(H9N2), A(H1)v y A(H3N2)v.**

Aquí se detallan los casos reportados de enfermedades causadas por estos virus de influenza aviar alrededor del mundo en un periodo determinado de tiempo.

➤ **Características antigénicas y genéticas de virus recientes de influenza estacional.**

Se da una muy breve descripción de las características antigénicas y genéticas de los virus de influenza que fueron mayoritariamente aislados en diferentes partes del mundo. Esta caracterización se hace para los virus de influenza A(H1N1), A(H3N2) y tipo B y es realizada a partir de una evaluación con antisuero post-infección de hurón en ensayos de inhibición de hemaglutinina (HI).

➤ **Resistencia o fármacos antivirales contra influenza.**

Una vez que la OMS aísla las cepas con mayor predominancia en un periodo de tiempo realiza estudios para determinar si existe resistencia a fármacos contra la influenza. Los fármacos para los cuales se analizan una posible resistencia son, los inhibidores de la Neuramidasa como el Oseltamivir y los inhibidores M2 como la amantadina.

➤ **Composición recomendada para la vacuna de influenza en la nueva temporada en el hemisferio norte.**

Es esta sección dan un resumen sobre cuáles fueron los hallazgos de los estudios de monitoreo llevados a cabo por la OMS en un cierto periodo de tiempo, normalmente de septiembre a enero. Una vez dado el resumen, la OMS emite la recomendación de cepas para vacunas tetravalentes y para vacunas trivalentes junto con un listado de los huevos o cultivos celulares para propagación de los virus que se encuentran disponibles en la página de la OMS.

5.4 Información de Principio activo – para cada cepa de influenza presente en la vacuna.

5.4.1 Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso.

La descripción del proceso de fabricación tiene como objetivo dar un breve resumen sobre las diferentes etapas que se llevan a cabo durante la fabricación de los antígenos, así como las condiciones y materiales con los cuales se almacena el producto. Esta descripción debe de abarcar desde los materiales de arranque como son los bancos de semillas maestras y de trabajo, las condiciones del cultivo, el proceso de cosecha, purificación y reacciones de modificación, almacenamiento, etc (ICH Harmonised Tripartite Guidelines, 2002).

Semillas, cultivo y cosecha.

Esta sección es una de las más importantes dentro de la modificación por actualización anual de cepas para vacunas de influenza; dado que cada año hay nuevas cepas es importante que en esta sección el fabricante establezca cual fue la semilla viral que fue seleccionada del listado emitido por la OMS así como el medio de crecimiento, ya sea en huevos embrionados o en células animales.

La forma recomendada de presentar esta información es mediante un diagrama de flujo que ilustre la ruta de fabricación del antígeno partiendo del inóculo hasta el proceso de purificación y modificación. Se debe de incluir toda la información relevante para cada etapa, como concentración celular, volumen, pH, tiempo de cultivo, tiempos de espera y temperatura.

Purificación y reacciones de modificación.

Usualmente las vacunas de influenza están compuestas por virus inactivados y fragmentados, esto para enfocar la respuesta inmune en antígenos particulares (hemaglutininas y neuraminidasa). Esta es la razón por la cual se debe de describir el proceso que se lleva a cabo durante la inactivación y la fragmentación del virus.

De igual manera se recomienda que se presente en forma de diagrama de flujo, describiendo los materiales de partida, es decir el producto proveniente de la cosecha, materiales utilizados para la purificación, que fase va a ser recolectada después de la purificación, pH, tiempos de retención y temperatura. En caso de que se utilicen materiales como membranas o resinas de intercambio es necesario que se mencionen sus condiciones de trabajo, así como la vida útil de cada una de estas.

En cuanto a las reacciones de modificación, como lo es la inactivación, es necesario que se mencione la sustancia con la cual se va a inactivar al virus, su concentración y el tiempo que esta debe de reaccionar con el cultivo. Adicional se debe de describir el proceso de eliminación de la sustancia inactivadora así como los controles para asegurar la eliminación de la sustanciación y la correcta inactivación del virus.

Transporte y almacenamiento.

Una vez que el granel de principio activo purificado e inactivado se encuentra listo, este debe de ser almacenado en las condiciones adecuadas previo a su utilización en la formulación del producto final. Por tal razón, es importante describir el proceso de llenado de nuestro granel, así como el material que será utilizado para su almacenamiento, adicionalmente debe de indicarse el tiempo máximo de almacenamiento del principio activo.

5.4.2 Control de materiales

En esta sección debe de colocarse la información sobre los materiales de partida a partir de los cuales se obtendrá el principio activo de la vacuna. Es importante que se dé información de calidad, así como pruebas de control de estos materiales. Por último, se debe de demostrar que los materiales cumplen con los estándares de calidad.

En lo que corresponde a la actualización de cepas, como se mencionó anteriormente la OMS emite un comunicado con su recomendación anual de cepas. Junto con este comunicado la OMS publica una serie de listas las cuales contienen diferentes opciones de cepas análogas a las que la OMS recomienda, así como el laboratorio en el cual puede conseguirse. Las listas se publican por cepa y dependiendo si se trata de una cepa que va a ser utilizada para cultivo en huevo o en cultivo en células animales.

Los laboratorios que se dedican a la producción de cepas de influenza deben de entregar a los fabricantes de vacuna de influenza un certificado de calidad de la cepa, el cual debe de indicar, como lo menciona este punto, los controles realizados, sus medidas de seguridad y lo más importante su historia de pases. Debe de venir indicado un diagrama de flujo o cuadro en el cual se mencione de donde fue aislado por primera vez el virus, así como los pases y medios de cultivo en los cuales se trabajó el virus hasta llegar a la semilla de trabajo.

El Certificado de análisis emitido por el laboratorio fabricante de la cepa de virus debe de incluirse junto con los controles que realiza el fabricante de la vacuna de influenza.

5.4.3 Validación y/o evaluación del proceso de fabricación

La intención de esta sección es dar la información sobre la validación, así como de los estudios de evaluación para demostrar que el proceso de fabricación es adecuado para obtener el principio activo deseado y corroborar que la selección de los controles críticos del proceso y sus especificaciones son los adecuados.

Como se describió en la sección de Descripción del proceso de fabricación y controles en proceso, cada etapa debe de contar con parámetros que evalúen la consistencia del mismo por lo cual en esta sección deben de presentarse los resultados de esas pruebas en proceso, así como un análisis estadístico que demuestre que no se tienen inconsistencias que pudieran poner en duda el correcto desarrollo de las etapas de fabricación de las cepas.

Las pruebas que se deben de realizar deben de ser evaluadas por los fabricantes de la vacuna, tomando como consideración la etapa que se quiera evaluar; por ejemplo, si las cepas son fragmentadas deben de realizarse pruebas como tamaño de partícula en un número representativo de lotes o si los virus son expuestos a un proceso de inactivación se debe de realizar un título infeccioso durante todas las etapas de inactivación.

5.4.4 Especificaciones

La selección de las pruebas para establecer las especificaciones debe de ser específica para cada producto y/o etapa de producción. Generalmente se considera que las siguientes pruebas son aplicables para todos los principios activos, sin embargo, deben de considerarse todas las pruebas que las farmacopeas locales pidan:

1 Apariencia y descripción.

Se debe de describir el estado físico de la sustancia activa (solido, líquido, etc) así como características como color o apariencia.

2 Identidad.

El ensayo debe de ser sumamente específico para el principio activo y estar basado en la estructura molecular del antígeno y/o en sus propiedades específicas. Se considera adecuado que se utilicen más de un método para establecer la identidad del antígeno.

Dentro de las pruebas que pueden realizarse se encuentran las siguientes:

- De caracterización estructural
 - a) Por secuencia de aminoácidos. Comparando la secuencia del producto con la teórica a partir de la secuencia de DNA.
 - b) Composición de aminoácidos. Se puede determinar la composición de aminoácidos a partir de métodos hidrolíticos y procedimientos analíticos. Métodos cuantitativos pueden ser útiles para establecer cantidad de proteínas.
 - c) Secuencia de aminoácidos terminal. El análisis de aminoácidos terminales se realiza para identificar la naturaleza y la homogeneidad de los grupos amino y carboxilos terminales. Si se encuentra que el producto deseado es heterogéneo con respecto a los aminoácidos terminales, las cantidades relativas de las formas variantes deben determinarse usando un procedimiento analítico apropiado. La secuencia de estos aminoácidos terminales se debe comparar con la secuencia de aminoácidos terminal deducida de la secuencia del gen del producto deseado.

- d) Mapeo de péptidos. Puede realizarse una fragmentación de las proteínas utilizando métodos enzimáticos o químicos; los fragmentos de péptidos se deben analizar utilizando HPLC o cualquier otro método adecuado. Los péptidos deben analizarse utilizando técnicas como secuenciación de N-terminal, espectrofotometría de masas, etc.
 - e) Grupos sulfhídricos y puentes de disulfuro. Si, con base en la secuencia de genes del producto deseado, se espera encontrar residuos de cisteína, se debe de determinar el número y la posición de cada grupo sulfhídrico y/o puentes disulfuro. Una vez terminado el análisis se pueden utilizar métodos como espectrofotometría de masas para realizar el mapeo de los péptidos.
 - f) Estructura de carbohidratos. Para glicoproteínas, se debe de determinar el contenido de carbohidratos (azúcares neutrales, amino azúcares, ácido siálico). Además deben de analizarse la estructura de la cadena de carbohidratos, patrón de oligosacáridos y los sitios de glicosilación.
- Por propiedades fisicoquímicas.
 - a) Peso molecular o tamaño. Se debe de determinar el peso molecular o el tamaño utilizando métodos como cromatografía de exclusión por tamaño, electroforesis por gel SDS-poliacrilamida, espectrofotometría de masas.
 - b) Patrón de isoformas. Esto se determina por enfoque isoeléctrico u otras técnicas.
 - c) Coeficiente de extinción. Aquí se aprovecha la propiedad del producto deseado de poder adsorber luz a cierta longitud de onda en una solución de concentración conocida.
 - d) Patrones electroforéticos. Aprovechando el movimiento de las proteínas por un gradiente electromagnético se puede determinar

sus componentes. Los métodos más utilizados son electroforesis por gel de policrilamida, Western-blot, electroforesis capilar, etc.

- e) Cromatografía de líquidos. Existe una gran gama de cromatografías que se pueden realizar, las más comunes son cromatografía por exclusión de tamaño, cromatografía de cambio iónico, cromatografía de afinidad, etc.
- f) Espectroscopía. Aprovechando de nueva cuenta la capacidad de adsorción de la luz se puede determinar la estructura, identidad y homogeneidad del producto deseado. Los métodos más utilizados son los de resonancia nuclear.

3 Pureza e impurezas.

Determinar la pureza absoluta de un producto biológico o biotecnológico es sumamente complicado y los resultados son dependiente del método utilizado. Históricamente, la pureza relativa de un producto biológico es expresada en términos de actividad específica (unidades de actividad biológica por mg de producto). Por esta dependencia del método utilizado, la mejor forma de determinar la pureza de un producto es mediante una combinación de procedimientos analíticos.

Las impurezas observadas en estos productos se clasifican en:

- a) Impurezas relacionadas al proceso: La sustancia activa puede contener medio de cultivo, proteínas de las células hospederas, DNA, anticuerpos monoclonales, medios de cromatografía utilizados durante la purificación, solventes, etc. Estas impurezas deben de minimizarse mediante el uso de métodos de fabricación adecuadamente controlados.

- b) Impurezas relacionadas al producto: Durante la fabricación o el almacenamiento del principio activo pueden formarse variantes moleculares con diferentes propiedades a nuestro producto deseado.

Dependiendo de la experiencia de los lotes clínicos, el fabricante debe de establecer su perfil de impurezas y en base a ese perfil definir cuáles serían las pruebas más apropiadas para determinarlas.

4 Potencia.

La potencia (expresada en unidades) es la medida cuantitativa de la actividad biológica basada en las propiedades biológicas, así como en su mecanismo de acción de nuestro producto deseado; mientras que la cantidad (expresada en masa) solo es una medida fisicoquímica del contenido de proteína.

Los fabricantes deben de presentar un método apropiado para cuantificar la actividad biológica. Los siguientes son algunos ejemplos de los métodos que se pueden emplear:

- a) Ensayos biológicos basados en animales. Aquí se mide la respuesta biológica del animal expuesto al producto obtenido.
- b) Ensayos biológicos basados en cultivos celulares. Aquí se mide la respuesta bioquímica o fisiológica a nivel celular del cultivo expuesto al producto obtenido.
- c) Ensayos bioquímicos. Aquí se mide la actividad biológica a través de reacciones enzimáticas o respuestas biológicas inducidas por interacciones inmunológicas, es decir, interacción con anticuerpos.

5 Cantidad.

La cantidad de principio activo se determina normalmente por un análisis de cuantificación de proteínas; si el proceso de fabricación se basa en la determinación de la potencia no es necesario determinar la cantidad.

5.4.5 Procedimientos analíticos.

Tomando las especificaciones que fueron establecidas para la sustancia activa, se debe de describir el procedimiento analítico que será utilizado. Esta descripción debe de contener cual es el principio del procedimiento, es decir, si se trata de una prueba cuantitativa o cualitativa, si se trata de una prueba que utiliza el tamaño del principio activo como fundamento o la capacidad de absorber a cierta longitud de onda; junto con este principio debe de acompañarse con el procedimiento con los pasos a seguir durante el ensayo.

5.4.6 Validación de procedimientos analíticos.

Los métodos analíticos que son sometidos a la autoridad sanitaria deben de estar validados y por tal motivo se debe de someter la evidencia de esta validación, a menos que se trate de un procedimiento farmacopeico.

La evidencia de la validación de los procedimientos analíticos debe de contener al menos la siguiente información:

Tabla 04. Evidencia de la validación de los métodos analíticos.

Evidencia	Concepto
Especificidad.	La especificidad es la capacidad del método para detectar al analíto en un medio que pudiera contener otros componentes. Estos componentes son normalmente impurezas, productos de degradación,

	<p>medios de cultivo o incluso otras proteínas de las células hospederas. La especificidad debe ser establecida para los ensayos de identidad, la determinación de impurezas y los ensayos de potencias.</p> <p>No siempre es posible determinar si un método analítico es específico por un analito en particular. En estos casos, unas combinaciones de dos o más procedimientos analíticos son necesarios para lograr el nivel necesario de discriminación.</p>
Linealidad.	<p>La linealidad debe evaluarse mediante la inspección visual de un gráfico de señales en función de la concentración o el contenido del analito. Si existe una relación lineal, los resultados de las pruebas deben evaluarse mediante métodos estadísticos apropiados, por ejemplo, mediante el cálculo de una línea de regresión por el método de mínimos cuadrados. En algunos casos, para obtener la linealidad entre los ensayos y las concentraciones de muestra, los datos de prueba pueden tener que someterse a una transformación matemática antes del análisis de regresión. Los datos de la línea de regresión en sí pueden ser útiles para proporcionar estimaciones matemáticas del grado de linealidad.</p> <p>Algunos Métodos analíticos, como los inmunoensayos, no presentan linealidad después de cualquier tipo de transformación. En este caso, la respuesta analítica debe describirse como una función de la concentración del analito en la muestra.</p>

Rango.	<p>El rango especificado normalmente se deriva de los estudios de linealidad y depende de la aplicación correcta del procedimiento. Se establece confirmando que el procedimiento analítico proporciona un grado aceptable de linealidad, precisión y precisión cuando se aplica a muestras que contienen cantidades de analito dentro o en los extremos del rango especificado del procedimiento analítico.</p>
Exactitud.	<p>La exactitud del método debe establecerse durante todo el rango del procedimiento analítico.</p> <p>Se puede establecer la exactitud por diferentes métodos, las más utilizadas son a través de realizar el procedimiento a un analito de pureza bien conocida o si la presión, linealidad y especificidad ya fueron establecidas se puede entender que el procedimiento es exacto.</p> <p>La exactitud debe de establecerse con un mínimo de 9 determinaciones en un mínimo de 3 niveles de concentración que cubra el rango</p>
Precisión.	<p>La precisión de un procedimiento analítico expresa el grado de dispersión entre una serie de mediciones obtenidas a partir de muestras múltiples de la misma muestra. La precisión puede considerarse en tres niveles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repetibilidad. La repetibilidad establece la precisión de un procedimiento ejecutado varias veces bajo las mismas condiciones en un periodo corto de tiempo.

	<ul style="list-style-type: none"> • Precisión intermedia. La precisión intermedia establece la variación de un método que es ejecutado dentro de un mismo laboratorio en diferentes días, diferentes analistas, diferente equipo, etc. • Reproducibilidad. La reproducibilidad establece la variación de un método que es ejecutado en dos laboratorios diferentes. <p>La precisión debe establecerse con muestras homogéneas y auténticas. Sin embargo, si no es posible obtener una muestra homogénea, puede investigarse utilizando muestras preparadas artificialmente o una solución de muestra.</p> <p>La precisión de un procedimiento analítico generalmente se expresa como la varianza, la desviación estándar o el coeficiente de variación de una serie de mediciones.</p>
Límite de detección.	Se refiere a la concentración mínima del analito que puede ser detectado, aunque no necesariamente cuantificado por el método analítico
Límite de cuantificación.	Es la concentración mínima del analito que puede ser cuantificado cuantitativamente con precisión y exactitud. El límite de cuantificación es un parámetro de ensayos cuantitativos para niveles bajos de compuestos en matrices de muestras, y se usa particularmente para la determinación de impurezas y/o productos de degradación.

Robustez del método.	Es la capacidad de un método para no verse alterado por pequeñas, pero planificadas variaciones en los parámetros de método y proporciona una
Idoneidad del sistema.	La prueba de idoneidad del sistema es una parte integral de muchos procedimientos analíticos. Las pruebas se basan en el concepto de que los equipos, la electrónica, las operaciones analíticas y las muestras que se analizarán constituyen un sistema integral que se puede evaluar como tal. Los parámetros de prueba de idoneidad del sistema que se establecerán para un procedimiento particular dependen del tipo de procedimiento que se valide.

5.4.7 Análisis de lotes.

En esta sección se deben de describir los lotes (tamaño, fecha de fabricación) así como los resultados obtenidos de las especificaciones que se establecieron para cada antígeno de influenza.

Se recomienda que esta información se presente en forma tabular, señalando claramente la especificación y el resultado obtenido para cada lote. Se deben de analizar un mínimo de tres lotes para que el análisis de lotes sea estadísticamente aceptable. En caso de presentar fuera de especificaciones, el análisis debe de acompañarse por la investigación para determinar la causa raíz y en caso de ser necesario el plan CAPA de acciones correctivas y preventivas.

5.4.8 Materiales o estándares de referencias

Durante los ensayos para probar los graneles de antígeno de influenza se utilizan diferentes materiales o estándares de referencia. Como se mencionó anteriormente, los estándares que deben utilizarse para los análisis de los antígenos de influenza son publicados por la Organización Mundial de la Salud por lo cual en esta sección se debe colocar el sitio de donde proviene el material de estándar acompañado por el Certificado de análisis del proveedor.

5.4.9 Datos de estabilidad

Es importante señalar una diferencia crucial entre la vacuna de influenza y el resto. Cuando en una modificación es necesario presentar estudios de estabilidad, para el resto de las vacunas es necesario generar datos posteriores al cambio solicitado mientras que, en el caso de vacunas de influenza, por el mismo proceso de actualización anual y su urgencia sanitaria, se presentan los datos de estabilidad para los graneles de la temporada anterior. Esto también asegura que se tengan datos de estabilidad para graneles de antígeno de influenza de al menos 12 meses.

Para el sometimiento de este tipo de variaciones es necesario que el fabricante anexe un Protocolo de estabilidad. El protocolo debe incluir toda la información necesaria para demostrar la estabilidad del producto biológico a través del periodo propuesto de caducidad, por ejemplo, especificaciones bien definidas, intervalos de estudios, condiciones de almacenamiento, sistema contenedor, etc.

La fecha de caducidad propuesta debe estar basada en estudios de estabilidad a largo plazo (también llamados en tiempo real). Sin embargo, es necesario llevar a cabo de igual manera estudios de estabilidad acelerada (también llamados en condiciones estresantes). Los estudios de estabilidad acelerada son diseñados para determinar la tasa de cambio de las propiedades del antígeno a lo largo del tiempo

como consecuencia de la exposición a temperaturas superiores a las recomendadas para el almacenamiento. Estos estudios pueden proporcionar datos de soporte útiles para establecer la vida útil o las especificaciones de liberación, pero no deben usarse para datos de estabilidad en tiempo real. También podrían proporcionar información preliminar sobre la estabilidad del antígeno en las primeras etapas de desarrollo y ayudar a evaluar el perfil de estabilidad de un antígeno después de los cambios en la fabricación.

- Perfil indicativo de estabilidad.

En general, no existe un solo parámetro que indique la estabilidad de un producto biológico. En consecuencia, el fabricante debe de proponer un perfil de características de estabilidad que aseguren la detección de cualquier cambio en la identidad, pureza o potencia del producto. A continuación, se dan algunas características que son indicadoras de estabilidad sin embargo, esta lista no es limitativa y debería analizarse caso por caso la naturaleza del producto para establecer parámetros adicionales:

Potencia: Para propósitos de estabilidad, la potencia es la capacidad o habilidad de un producto de alcanzar su efecto deseado, es decir lograr una reacción inmunológica que genere memoria de anticuerpos. Dado que la reacción inmunológica causada por una vacuna está estrechamente relacionada con la actividad biológica del producto, se debe de considerar el ensayo de esta durante los estudios de estabilidad. Su determinación se basa en la medición de algún atributo del producto a través de un método cuantitativo.

Los estudios de potencia deben realizarse dentro de intervalos apropiados definidos dentro del protocolo de estabilidad y los resultados deben de reportarse en unidades de actividad biológica. En algunos casos, la potencia puede ser dependiente de la unión o conjugación de un antígeno con un acarreador o un adyuvante; para esos

casos es necesario que se establezca alguna prueba para analizar el grado de disociación de los productos a través del periodo de vida propuesto para el producto.

Pureza y caracterización molecular: Para el propósito de establecer la estabilidad de un producto, la medición de la pureza de un producto biológico debe enfocarse en la determinación de productos de degradación. El uso de métodos analíticos fisicoquímicos, bioquímicos e inmunológicos permitirán un mejor entendimiento sobre las características de la sustancia activa (por ejemplo, tamaño molecular, carga, peso molecular) y una apropiada detección de la degradación del producto a través de cambios en estas características.

Otras características del producto: Las siguientes características no son exclusivas para productos biológicos, sin embargo, es importante que también se monitoreen durante el estudio de estabilidad:

- Apariencia física.
 - pH.
 - Esterilidad.
 - Aditivos que pudieran degradarse durante el periodo de caducidad propuesto.
 - El efecto del sistema contenedor sobre el producto.
-
- Condiciones de almacenamiento.

Es importante señalar que los productos biológicos por su naturaleza normalmente requieren condiciones de almacenamiento particulares diferentes a los de los principios activos quimiosintéticos.

De acuerdo con la NOM-073-SSA-2015 “Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como remedios herbolarios”, las condiciones a las cuales deben de almacenarse los antígenos son los siguientes:

Tabla 05. Condiciones para Antígenos que se almacenen bajo condiciones de refrigeración.

Tipo de estudio	Condición de almacenamiento
Estabilidad acelerada	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR
Estabilidad a largo plazo	5°C ± 3°C

Como se puede observar, las condiciones de almacenamiento deben de cumplir con ciertos parámetros para dos propiedades: temperatura y humedad.

Temperatura: La mayoría de antígenos por sus características fisicoquímicas deben de ser almacenados a temperatura de refrigeración, es decir, entre 5°C ± 3°C.

Humedad: Aunque de acuerdo con nuestra norma es necesario someter el antígeno a condiciones de humedad, normalmente el antígeno es almacenado en contenedores especiales que lo protegen contra ella. En tales casos es posible justificar la ausencia de condiciones específicas de humedad en los estudios.

- Frecuencia de ensayos

De acuerdo con nuestra norma oficial NO-073-SSA-2015 “Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como remedios herbolarios”, la frecuencia de análisis debería de llevarse de acuerdo con el siguiente esquema:

Tabla 06. Esquema de la frecuencia de ensayos.

1 año				2 año	
3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses

De acuerdo con el esquema en el primer año de estabilidad se deben de realizar las pruebas al tiempo cero (de liberación) y de ahí de forma periódica cada 3 meses hasta cumplir los 12. Después del primer año las pruebas deben de realizarse cada 6 meses hasta cumplir los 24 meses. Después del segundo año los análisis deben llevarse a cabo cada año.

El tiempo máximo de análisis va a depender sobre la vida de anaquel propuesto por el fabricante.

5.5 Información del producto terminado.

5.5.1 Descripción y composición del medicamento.

En esta sección se debe de dar una breve descripción de la vacuna junto con su composición. La información debe de contener al menos lo siguiente:

- Descripción de la forma farmacéutica.
- Composición; una forma de describir la composición del producto es a través de una lista en la cual se incluyan todos los componentes de la forma farmacéutica, así como su cantidad en unidades internacionales (incluyendo excesos si fuera el caso).
- Tipo del material del envase primario.

5.5.2 Original de fórmulas cuali-cuantitativas firmada por el Responsable Sanitario.

Esta sección es muy parecida a la sección anterior, ya que de igual manera se debe de presentar una lista con todos los componentes de la vacuna junto con su cantidad en unidades internacionales. Sin embargo, adicional a lo anterior debe de venir claramente indicado cuales de los componentes son los antígenos (es decir los antígenos de las cepas de influenza) y cuáles son los excipientes (por ejemplo, si tiene algún adyuvante o conservador).

Este documento debe de venir firmado por el Responsable Sanitario, el cual debe de abalar que la fórmula que se declara es la correcta. El nombre y firma del Responsable Sanitario debe de coincidir con los datos del Aviso de Responsable Sanitario descrito anteriormente.

5.5.3 Especificaciones

Al igual que con el principio activo se considera que las siguientes especificaciones son aplicables para todas las vacunas de influenza, sin embargo, deben de considerarse todos los parámetros que sean solicitados adicionalmente en las farmacopeas locales:

- Apariencia y descripción.

Debe de señalarse una descripción cualitativa que indique el estado físico (líquido), color y claridad de la vacuna.

- Identidad.

Para el caso de las vacunas, la prueba de identidad es la misma que la que se utiliza con los principios activos. La razón es que la formulación no involucra un

cambio estructural para el antígeno y sus propiedades deberían de permanecer iguales. Debido a lo anterior las pruebas de identidad que se sugieren son las mismas que las aplicables a principio activo:

- De caracterización estructural
 - a) Por secuencia de aminoácidos. Comparando la secuencia del producto con la teórica a partir de la secuencia de DNA.
 - b) Composición de aminoácidos. Se puede determinar la composición de aminoácidos a partir de métodos hidrolíticos y procedimientos analíticos. Métodos cuantitativos pueden ser útiles para establecer cantidad de proteínas.
 - c) Secuencia de aminoácidos terminal. El análisis de aminoácidos terminales se realiza para identificar la naturaleza y la homogeneidad de los grupos amino y carboxilos terminales. Si se encuentra que el producto deseado es heterogéneo con respecto a los aminoácidos terminales, las cantidades relativas de las formas variantes deben determinarse usando un procedimiento analítico apropiado. La secuencia de estos aminoácidos terminales se debe comparar con la secuencia de aminoácidos terminal deducida de la secuencia del gen del producto deseado.
 - d) Mapeo de péptidos. Puede realizarse una fragmentación de las proteínas utilizando métodos enzimáticos o químicos; los fragmentos de péptidos se deben analizar utilizando HPLC o cualquier otro método adecuado. Los péptidos deben analizarse utilizando técnicas como secuenciación de N-terminal, espectrofotometría de masas, etc.
 - e) Grupos sulfhídricos y puentes de disulfuro. Si, con base en la secuencia de genes del producto deseado, se espera encontrar residuos de cisteína, se debe de determinar el número y la posición de cada grupo sulfhídrico y/o puentes disulfuro. Una vez terminado el análisis se pueden utilizar métodos como espectrofotometría de masas para realizar el mapeo de los péptidos.

- f) Estructura de carbohidratos. Para glicoproteínas, se debe de determinar el contenido de carbohidratos (azúcares neutrales, amino azúcares, ácido siálico). Además, deben de analizarse la estructura de la cadena de carbohidratos, patrón de oligosacáridos y los sitios de glicosilación.

- Por propiedades fisicoquímicas.
 - a) Peso molecular o tamaño. Se debe de determinar el peso molecular o el tamaño utilizando métodos como cromatografía de exclusión por tamaño, electroforesis por gel SDS-poliacrilamida, espectrofotometría de masas.
 - b) Patrón de isoformas. Esto se determina por enfoque isoelectrico u otras técnicas.
 - c) Coeficiente de extinción. Aquí se aprovecha la propiedad del producto deseado de poder adsorber luz a cierta longitud de onda en una solución de concentración conocida.
 - d) Patrones electroforéticos. Aprovechando el movimiento de las proteínas por un gradiente electromagnético se puede determinar sus componentes. Los métodos más utilizados son electroforesis por gel de policrilamida, Western-blot, electroforesis capilar, etc.
 - e) Cromatografía de líquidos. Existe una gran gama de cromatografías que se pueden realizar, las más comunes son cromatografía por exclusión de tamaño, cromatografía de cambio iónico, cromatografía de afinidad, etc.
 - f) Espectroscopía. Aprovechando de nueva cuenta la capacidad de adsorción de la luz se puede determinar la estructura, identidad y homogeneidad del producto deseado. Los métodos más utilizados son los de resonancia nuclear.

Aquí existe una diferencia significativa entre principio activo y producto terminado. La vacuna como tal tiene un perfil de pureza e impurezas específico, el cual involucra impurezas generadas durante el proceso de formulación o durante el periodo de vida útil, sin embargo, es posible que este perfil no difiera cualitativa y cuantitativamente del de los antígenos. Si este es el caso no es necesario llevar a cabo análisis de pureza en el producto terminado.

– Potencia.

La potencia para producto terminado tiene el mismo principio que para la sustancia activa, por lo cual debería de utilizarse el mismo método de análisis. Sin embargo, en algunos casos puede ser que debido a componentes de la formulación el método del principio activo no sea el mejor para analizar el producto terminado, en tales casos se podría utilizar alguno alternativo siempre y cuando venga acompañado de una justificación técnica robusta que compruebe la equivalencia entre los métodos utilizados.

Los fabricantes deben de presentar un método apropiado para cuantificar la actividad biológica. Los siguientes son algunos ejemplos de los métodos que se pueden emplear:

- a) Ensayos biológicos basados en animales. Aquí se mide la respuesta biológica del animal expuesto al producto obtenido.
- b) Ensayos biológicos basados en cultivos celulares. Aquí se mide la respuesta bioquímica o fisiológica a nivel celular del cultivo expuesto al producto obtenido.
- c) Ensayos bioquímicos. Aquí se mide la actividad biológica a través de reacciones enzimáticas o respuestas biológicas inducidas por interacciones inmunológicas, es decir, interacción con anticuerpos.

- Cantidad.

La cantidad de principio activo presente en la vacuna se determina normalmente por un análisis de cuantificación de proteínas; si el proceso de fabricación se basa en la determinación de la potencia no es necesario determinar la cantidad.

- Análisis generales.

Para el producto terminado es necesario llevar a cabo análisis de características físicas, dentro de las cuales se entran pH y osmolaridad. Estas pruebas son críticas en términos de la estabilidad de los principios activos dentro de la formulación de la vacuna, es necesario un ambiente controlado para que las proteínas no pierdan su estructura.

- Ensayos adicionales.

Algunos ensayos adicionales que se pueden aplicar al producto terminado pueden ser la cuantificación de adyuvante o de conservador (en caso de que lo contengan). Estas pruebas deben de ser específicas para los excipientes agregados.

5.5.4 Procedimientos analíticos.

Tomando las especificaciones que fueron establecidas para la vacuna, se debe de describir el procedimiento analítico que será utilizado. Esta descripción debe de contener cual es el principio del procedimiento, es decir, si se trata de una prueba cuantitativa o cualitativa, si se trata de una prueba que utiliza el tamaño del principio activo como fundamento o la capacidad de absorber a cierta longitud de onda; junto con este principio debe de acompañarse el procedimiento con los pasos a seguir durante el ensayo.

5.5.5 Validación de procedimientos analíticos.

Los métodos analíticos que son sometidos a la autoridad sanitaria deben de estar validados y por tal motivo se debe de someter la evidencia de esta validación, a menos que se trate de un procedimiento farmacopeico.

La evidencia de la validación de los procedimientos analíticos debe de contener al menos la siguiente información:

Tabla 07. Evidencia de la validación de los métodos analíticos.

Evidencia	Concepto
Especificidad.	<p>La especificidad es la capacidad del método para detectar al analito en un medio que pudiera contener otros componentes. Estos componentes son normalmente impurezas, productos de degradación, medios de cultivo o incluso otras proteínas de las células hospederas. La especificidad debe ser establecida para los ensayos de identidad, la determinación de impurezas y los ensayos de potencias.</p> <p>No siempre es posible determinar si un método analítico es específico por un analito en particular. En estos casos, unas combinaciones de dos o más procedimientos analíticos son necesarios para lograr el nivel necesario de discriminación.</p>
Linealidad.	La linealidad debe evaluarse mediante la inspección visual de un gráfico de señales en función de la

	<p>concentración o el contenido del analito. Si existe una relación lineal, los resultados de las pruebas deben evaluarse mediante métodos estadísticos apropiados, por ejemplo, mediante el cálculo de una línea de regresión por el método de mínimos cuadrados. En algunos casos, para obtener la linealidad entre los ensayos y las concentraciones de muestra, los datos de prueba pueden tener que someterse a una transformación matemática antes del análisis de regresión. Los datos de la línea de regresión en sí pueden ser útiles para proporcionar estimaciones matemáticas del grado de linealidad.</p> <p>Algunos Métodos analíticos, como los inmunoensayos, no presentan linealidad después de cualquier tipo de transformación. En este caso, la respuesta analítica debe describirse como una función de la concentración del analito en la muestra.</p>
Rango.	<p>El rango especificado normalmente se deriva de los estudios de linealidad y depende de la aplicación correcta del procedimiento. Se establece confirmando que el procedimiento analítico proporciona un grado aceptable de linealidad, precisión y precisión cuando se aplica a muestras que contienen cantidades de analito dentro o en los extremos del rango especificado del procedimiento analítico.</p>
Exactitud.	<p>La exactitud del método debe establecerse durante todo el rango del procedimiento analítico.</p> <p>Se puede establecer la exactitud por diferentes métodos, las más utilizadas son a través de realizar el</p>

	<p>procedimiento a un analito de pureza bien conocida o si la presión, linealidad y especificidad ya fueron establecidas se puede entender que el procedimiento es exacto.</p> <p>La exactitud debe de establecerse con un mínimo de 9 determinaciones en un mínimo de 3 niveles de concentración que cubra el rango</p>
<p>Precisión.</p>	<p>La precisión de un procedimiento analítico expresa el grado de dispersión entre una serie de mediciones obtenidas a partir de muestras múltiples de la misma muestra. La precisión puede considerarse en tres niveles:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repetibilidad. La repetibilidad establece la precisión de un procedimiento ejecutado varias veces bajo las mismas condiciones en un periodo corto de tiempo. • Precisión intermedia. La precisión intermedia establece la variación de un método que es ejecutado dentro de un mismo laboratorio en diferentes días, diferentes analistas, diferente equipo, etc. • Reproducibilidad. La reproducibilidad establece la variación de un método que es ejecutado en dos laboratorios diferentes. <p>La precisión debe establecerse con muestras homogéneas y auténticas. Sin embargo, si no es posible obtener una muestra homogénea, puede investigarse utilizando muestras preparadas</p>

	<p>artificialmente o una solución de muestra.</p> <p>La precisión de un procedimiento analítico generalmente se expresa como la varianza, la desviación estándar o el coeficiente de variación de una serie de mediciones.</p>
Límite de detección.	Se refiere a la concentración mínima del analito que puede ser detectado, aunque no necesariamente cuantificado por el método analítico
Límite de cuantificación.	Es la concentración mínima del analito que puede ser cuantificado cuantitativamente con precisión y exactitud. El límite de cuantificación es un parámetro de ensayos cuantitativos para niveles bajos de compuestos en matrices de muestras, y se usa particularmente para la determinación de impurezas y/o productos de degradación.
Robustez del método.	Es la capacidad de un método para no verse alterado por pequeñas, pero planificadas variaciones en los parámetros de método y proporciona una
Idoneidad del sistema.	La prueba de idoneidad del sistema es una parte integral de muchos procedimientos analíticos. Las pruebas se basan en el concepto de que los equipos, la electrónica, las operaciones analíticas y las muestras que se analizarán constituyen un sistema integral que se puede evaluar como tal. Los parámetros de prueba de idoneidad del sistema que se establecerán para un procedimiento particular dependen del tipo de procedimiento que se valide.

5.5.6 Materiales o estándares de referencias.

Durante los ensayos para probar la vacuna de influenza se utilizan diferentes materiales o estándares de referencia. Como se mencionó anteriormente, los estándares que deben de utilizarse para los análisis de los antígenos de influenza son publicados por la Organización Mundial de la Salud por lo cual en esta sección se debe de colocar el sitio de donde proviene el material de estándar acompañado por el Certificado de análisis del proveedor.

5.5.7 Datos de estabilidad

De igual manera que en el principio activo, existe una diferencia entre los datos de estabilidad que se presentan para la vacuna de influenza y el resto de los productos. Cuando en una modificación es necesario presentar estudios de estabilidad, para el resto de las vacunas es necesario generar datos posteriores al cambio solicitado mientras que, en el caso de vacunas de influenza, por el mismo proceso de actualización anual y su urgencia sanitaria, se presentan los datos de estabilidad para los graneles de la temporada anterior. Esto también asegura que se tengan datos de estabilidad para graneles de antígeno de influenza de al menos 12 meses.

- Perfil indicativo de estabilidad.

En general, no existe un solo parámetro que indique la estabilidad de un producto biológico. En consecuencia, el fabricante debe de proponer un perfil de características de estabilidad que aseguren la detección de cualquier cambio en la identidad, pureza o potencia del producto. A continuación, se dan algunas características que son indicadoras de estabilidad sin embargo, esta lista no es limitativa y debería analizarse caso por caso la naturaleza del producto para establecer parámetros adicionales:

Potencia: Para propósitos de estabilidad, la potencia es la capacidad o habilidad de un producto de alcanzar su efecto deseado, es decir lograr una reacción inmunológica que genere memoria de anticuerpos. Dado que la reacción inmunológica causada por una vacuna está estrechamente relacionada con la

actividad biológica del producto, se debe de considerar el ensayo de esta durante los estudios de estabilidad. Su determinación se basa en la medición de algún atributo del producto a través de un método cuantitativo.

Los estudios de potencia deben realizarse dentro de intervalos apropiados definidos dentro del protocolo de estabilidad y los resultados deben de reportarse en unidades de actividad biológica. En algunos casos, la potencia puede ser dependiente de la unión o conjugación de un antígeno con un acarreador o un adyuvante; para esos casos es necesario que se establezca alguna prueba para analizar el grado de disociación de los productos a través del periodo de vida propuesto para el producto.

Pureza y caracterización molecular: Para el propósito de establecer la estabilidad de un producto, la medición de la pureza de un producto biológico debe enfocarse en la determinación de productos de degradación. El uso de métodos analíticos fisicoquímicos, bioquímicos e inmunológicos permitirán un mejor entendimiento sobre las características de la sustancia activa (por ejemplo, tamaño molecular, carga, peso molecular) y una apropiada detección de la degradación del producto a través de cambios en estas características.

Otras características del producto: Las siguientes características no son exclusivas para productos biológicos, sin embargo, es importante que también se monitoreen durante el estudio de estabilidad:

- Apariencia física.
- pH.
- Esterilidad.
- Aditivos que pudieran degradarse durante el periodo de caducidad propuesto.
- El efecto del sistema contenedor sobre el producto.

- Condiciones de almacenamiento.

Es importante señalar que los productos biológicos por su naturaleza normalmente requieren condiciones de almacenamiento particulares diferentes a los de los principios activos quimiosintéticos.

De acuerdo con la NOM-073-SSA-2015 “Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como remedios herbolarios”, las condiciones a las cuales deben de almacenarse los antígenos son los siguientes:

Tabla 08. Condiciones para medicamentos que se almacenen bajo condiciones de refrigeración.

Tipo de estudio	Condición de almacenamiento
Estabilidad acelerada	25°C ± 2°C / 60% ± 5% HR
Estabilidad a largo plazo	5°C ± 3°C

Como se puede observar, las condiciones de almacenamiento deben de cumplir con ciertos parámetros para dos propiedades: temperatura y humedad.

Temperatura: La mayoría de antígenos por sus características fisicoquímicas deben de ser almacenados a temperatura de refrigeración, es decir, entre 5°C ± 3°C.

Humedad: Aunque de acuerdo con nuestra norma es necesario someter el antígeno a condiciones de humedad, normalmente el antígeno es almacenado en

contenedores especiales que lo protegen contra ella. En tales casos es posible justificar la ausencia de condiciones específicas de humedad en los estudios.

- Frecuencia de ensayos

De acuerdo con nuestra norma oficial NO-073-SSA-2015 “Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como remedios herbolarios”, la frecuencia de análisis debería de llevarse de acuerdo con el siguiente esquema:

Tabla 09. Esquema de la frecuencia de ensayos.

1 año				2 año	
3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses

De acuerdo con el esquema en el primer año de estabilidad se deben de realizar las pruebas al tiempo cero (de liberación) y de ahí de forma periódica cada 3 meses hasta cumplir los 12. Después del primer año las pruebas deben de realizarse cada 6 meses hasta cumplir los 24 meses. Después del segundo año los análisis deben llevarse a cabo cada año.

El tiempo máximo de análisis va a depender sobre la vida de anaquel propuesto por el fabricante.

5.5.8 Certificados Analíticos y protocolos de fabricación

El objetivo de este documento es presentarle a la COFEPRIS un resumen del proceso de fabricación de la vacuna, junto con la presentación de los resultados de las pruebas en etapas críticas en la fabricación desde el principio activo hasta el producto terminado, así como las pruebas de liberación de producto terminado.

Como tal, no existe en la legislación mexicana un formato que establezca la información mínima que debe de tener este Certificado y protocolo de fabricación, sin embargo, la OMS establece requisitos mínimos que deben de estar en este tipo de documentos:

1. Control de materiales de inicio:

- 1.1. Control de huevos utilizados en la fabricación de la vacuna. Deben de reportarse los controles que se tiene con las gallinas de las cuales proceden los huevos utilizados, sobre todo deben de monitorearse la presencia de *Mycobacterium avium*, virus de la viruela aviar, virus de la leucosis aviar y otros retrovirus aviares, virus de la enfermedad de Newcastle y otros virus de parainfluenza aviar, virus de la encefalomiелitis aviar, virus de la laringotraqueitis infecciosa, virus de la reticuloendoteliosis aviar, virus de la enfermedad de Marek, virus de la enfermedad de la bolsa infecciosa, *Haemophilus paragallinarum*, *Salmonella gallinarum*, *Salmonella pullorum*, *Mycoplasma gallisepticum* y *Mycoplasma synoviae*.
- 1.2. Control de banco celular maestro y banco celular de trabajo. Si la vacuna es fabricada por medios recombinantes en una línea celular, debe de reportarse el banco celular maestro, el pase en el que esta y su caracterización; para el banco celular de trabajo debe de reportarse la misma información.
- 1.3. Medio de cultivo celular. Continuando con el caso en el cual la vacuna se fabrique a partir de bancos celulares, es necesario presentar la información del medio del cultivo que será utilizado para el crecimiento celular. El medio debe de demostrar que se encuentra libre de bacterias, hongos y mycoplasmas.
- 1.4. Cepas de virus. Se debe de incluir todos los datos históricos de las cepas de virus utilizadas para la fabricación de la vacuna, así como las pruebas de control en los pasos críticos de la fabricación.

- 1.5. Producción de graneles monovalentes de virus. Tanto para el caso de las vacunas fabricadas a través de huevo como para las fabricadas a través de cultivos celulares se debe de incluir el proceso de fabricación de los graneles, desde la inoculación de los huevos o de la fermentación de las células, pasando por el proceso de cosecha del virus hasta la inactivación y fragmentación de los virus. Durante toda esta etapa se deben de reportar las pruebas de control de proceso siendo las más críticas las que se lleven a cabo para demostrar la correcta inactivación y fragmentación de los virus.
- 1.6. Control de los graneles monovalentes. Una vez terminado el proceso de fabricación de los graneles monovalentes, es necesario llevar a cabo una liberación de calidad previo a su utilización en la formulación del producto terminado. Para esto, se lleva a cabo una caracterización de los graneles la cual puede incluir la realización de las siguientes pruebas: efectividad de la inactivación, contenido de hemaglutinina, presencia de neuramidasa, identidad, agentes extraños, etc.
- 1.7. Control del granel final. Debe de colocarse el proceso de formulación haciendo mención de los números de lote de los graneles monovalentes que fueron utilizados, de los excipientes, así como la fecha de fabricación. Adicional deben de colocarse todas las pruebas que se realizan al granel final.
- 1.8. Llenado de la vacuna y acondicionamiento. Se debe de hacer mención del proceso de llenado y acondicionamiento, señalando el material del contenedor primario, número de lote asignado, fechas de inicio y termino del proceso, así como todas las pruebas de liberación con su resultado para el producto terminado.

6. DISCUSIÓN

Como hemos revisado a lo largo de este documento, la vacuna de influenza tiene particularidades que la vuelven especial entre los productos biológicos y como tal merece que la legislación alrededor de este producto sea particular. De igual

manera, la vacuna de influenza representa un medicamento fundamental para la salud de la población, ya que, aunque no tiene un índice de mortalidad tan alto si representa un costo importante en salud pública por los días de reposo que la enfermedad amerita.

A partir de la pandemia de influenza en 2009, México realiza una vigilancia exhaustiva año con año sobre la prevalencia de la influenza en México. De acuerdo con datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza, el comportamiento de la enfermedad en territorio nacional ha sido de la siguiente manera:

Tabla 10. Caracterización de los casos confirmados de influenza en México durante la temporada 2010-2011 hasta la temporada 2015-2016¹¹

Características	Temporada de influenza*					
	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016**
Casos por temporada	3, 170	7, 317	2, 945	9, 131	2, 836	9, 580
Serotipos predominantes	AH3N2 (39%)	AH1N1 (87%)	AH3N2 (51%)	AH1N1 (76%)	AH3N2 (39%)	AH1N1 (45%)
Genero	Mujeres (56%)	Mujeres (54%)	Mujeres (53%)	Mujeres (50%)	Mujeres (55%)	Mujeres (53%)
Edad promedio	27	28	28	37	33	35
Grupos por edad	1-9 (22%); 30-39 (18%); 20-29 (15%)	20-29 (22%); 1-9 (17%); 30-39 (17%)	1-9 (23%); 30-39 (16%); 10-14 (14%)	40-49 (19%); 30-39 (17%); 50-59 (14%)	≥60 (20%); 1-9 (18%); 30-39 (15%)	1-9 (18%); 30-39 (16%); 40-49 (16%)
Sin vacunar	72%	81%	75%	81%	74%	80%
Con una o más comorbilidad	29%	33%	31%	42%	41%	42%

¹¹ Cuitláhuac Ruiz-Matus, Pablo Kuri-Morales y José Narro-Robles. (2017). Comportamiento de las temporadas de influenza en México de 2010 a 2016, análisis y prospectiva. Gaceta Médica, 153:205-13, 205-213.

* Datos completos para las temporadas del 2010-2011 a la 2014-2015

** Datos hasta la semana 20 del 2016.

La cantidad de casos por años es muy variable y pareciera depender de la predominancia de una cepa, específicamente la AH1N1. La mayoría de casos se da en mujeres en una edad entre 27 y 37 años, sin embargo, hay una cantidad de casos constantes en grupos vulnerables, es decir niños y adultos mayores. El dato que quisiera resaltar de esta tabla es el porcentaje tan elevado de casos confirmados de influenza en personas que no recibieron vacunación previa a la temporada.

En un promedio el 77% de los casos confirmados de influenza se dieron en personas que no contaban con la protección brindada por la vacunación, lo cual podría señalar que más de la mitad de los casos reportados por año pudieron haberse evitado si la gente se hubiera vacunado.

En cuanto a muertes los datos son los siguientes:

Tabla 11. Caracterización de muertes relacionadas con influenza confirmadas en México durante la temporada 2010-2011 a la temporada 2015-2016¹².

Características	Temporada de influenza					
	2010-2011	2011-2012	2012-2013	2013-2014	2014-2015	2015-2016
Serotipos predominantes	AH3N2	AH1N1	AH3N2	AH1N1	AH3N2	AH1N1
Muertes por temporada	44	345	60	1112	85	614
Genero	Hombres (53%)	Hombres (63%)	Hombres (62%)	Hombres (62%)	Hombres (58%)	Hombres (61%)
Edad promedio	54	51	53	49	71	53

¹² Cuitláhuac Ruiz-Matus, Pablo Kuri-Morales y José Narro-Robles. (2017). Comportamiento de las temporadas de influenza en México de 2010 a 2016, análisis y prospectiva. Gaceta Médica, 153:205-13, 205-213.

Grupos de edad (años)	≥60 (42%); 40-49 (22%); 50-59 (11%)	≥60 (42%); 50-59 (21%); 40-49 (17%)	≥60 (37%); 50-59 (15%); 1-9 (15%)	50-59 (25%); 40-49 (25%); ≥60 (24%)	≥60 (65%); 50-59 (8%); 30-39 (7%)	≥60 (31%); 50-59 (25%); 40-49 (23%)
Sin vacunar	67%	63%	70%	85%	89%	85%
Con una o más comorbilidad	84%	63%	70%	69%	74%	66%

* Datos completos para las temporadas del 2010-2011 a la 2014-2015

** Datos hasta la semana 20 del 2016.

De igual manera que con la tabla anterior hay muchos datos interesantes que destacar. El principal para señalar es que de igual manera que con los casos comprobados de influenza, las muertes se presentaron en un porcentaje mayor del 60% en personas que no fueron inmunizadas con la vacuna de influenza previo al inicio de la temporada.

En México, con los datos recaudados por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza más de la mitad de los casos de enfermedad y de muerte en las temporadas de 2010-2011 al 2015-2016 se pudieron prevenir si las personas hubieran recibido inmunización con la vacuna de influenza previo al inicio de las temporadas. Esto re afirma el impacto que tiene la vacunación de influenza en la prevención de la enfermedad.

De acuerdo con datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza la mayoría de contagios de influenza se da en los meses invernales, es decir a partir de los meses de noviembre, siendo febrero el mes con la mayor cantidad de casos. Esto es muy parecido a lo que pasa en Estados Unidos y es por ello que el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos recomienda que la inmunización con la vacuna de influenza comience en el mes de octubre, esto para que la vacuna pueda generar un título de anticuerpos suficientes para proteger ante la infección (el tiempo aproximado es de 2 semanas), sin embargo, la vacunación debe realizarse hasta el mes de enero para proteger a la mayor cantidad de personas posibles.



Figura 04. Calendario anual del proceso de influenza.

Para que en México se cumplan esos mismos tiempos para la inmunización contra la influenza es necesario que la aprobación de la actualización de cepas se obtenga de la COFEPRIS a más tardar en el mes de septiembre. De acuerdo con el Reglamento de Insumos para la Salud el tiempo de evaluación de este trámite debe de ser de 20 días hábiles (1 mes), sin embargo, por la complejidad de la información y la carga de trabajo de la COFEPRIS el tiempo puede alargarse hasta 3 meses. Con estos tiempos en mente, para obtener una aprobación a más tardar en septiembre es necesario que el trámite sea sometido en el mes de junio. Ahora como vimos anteriormente, la OMS emite sus recomendaciones de cepas para la nueva temporada en el mes de febrero, lo cual les da a los laboratorios 4 meses

para llevar a cabo la fabricación y la preparación de la información técnica necesaria para su aprobación por la COFEPRIS.

Estos tiempos representan el mejor de los tiempos, ya que aun cuando en general la OMS publica las recomendaciones en el mes de febrero, este pudiera tener ciertos retrasos, por ejemplo, en la temporada de 2017-2018 la recomendación de composición se dio en el mes de marzo. Esta dependencia de los laboratorios ante las recomendaciones de la OMS representa un gran problema, por lo que muchos laboratorios comienzan la fabricación de la vacuna incluso antes de que la OMS emita sus recomendaciones. Esto lo hacen con datos recabados a través de los diferentes centros internacionales, uno de ellos el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Influenza, y realizan un análisis epidemiológico parecido al que realiza la OMS para emitir sus recomendaciones.

La estrategia de fabricar la vacuna previa al anuncio de la OMS representa un gran riesgo, ya que podría darse el caso a que el laboratorio realice un análisis epidemiológico erróneo y sus cepas sean diferentes a las recomendadas por la OMS, sin embargo, es una gran forma de ganar tiempo en la fabricación y entonces destinar un mayor tiempo en el armado de los documentos necesarios para su sometimiento ante las autoridades regulatorias. La fabricación de la vacuna como tal no debería de variar entre temporadas, aún con la actualización de las cepas, ya que el principio de producción debería de ser exactamente el mismo, por ejemplo, si los antígenos de la vacuna son producidos en huevos, posterior a su cultivo sometidos a una fragmentación y luego a una inactivación previo a su formulación final los mismos pasos deberían de seguirse con las nuevas cepas lo cual vuelve el proceso de fabricación más ágil a pesar de la variación en las materias primas, esto debido a que se siguen los mismos procedimientos ya validados desde el desarrollo inicial de la vacuna.

El reto principal de los laboratorios en un inicio de la fabricación es la selección de las cepas, ya que tienen que probar cual de todas las opciones que da la OMS da un mejor rendimiento en términos de producción del antígeno, lo cual les permite a los laboratorios cubrir su necesidad de dosis con base en la demanda que tengan, ya sea que su producto sea entregado a través de las instituciones públicas de salud o en instituciones privadas.

Una vez seleccionadas las cepas que dan un mayor rendimiento, se sigue el mismo proceso de fabricación ya validado. Es importante señalar que aun cuando los procesos de fabricación ya se encuentran validados se deben de realizar lotes de consistencia del proceso, es decir, se debe de demostrar que los procesos ya validados siguen siendo consistentes con las nuevas cepas a través del análisis en proceso de estos lotes. Lo que indica lo anterior es que, durante el proceso de fabricación con las nuevas cepas, no se hizo un desarrollo para determinar cuál es el mejor método para, por ejemplo, inactivar los antígenos, sino que, por el contrario, demostrar que el proceso ya validado es lo suficientemente bueno para las nuevas cepas.

Una vez terminado el proceso de fabricación de los antígenos, el proceso de formulación debe de ser exactamente igual al de temporadas pasadas y debe de involucrar los mismos pasos, los mismos controles, los mismos excipientes, etc.

Una vez terminado el proceso de fabricación se debe de realizar el proceso de armado de documentos para el sometimiento de la actualización de cepas. Los principales documentos en esta modificación son aquellos correspondientes a la fabricación de los antígenos, ya que esta debe de soportar lo siguiente:

1. La selección de cepas de acuerdo con lo recomendaciones por la OMS.

La documentación que soporta esta sección es el documento de recomendaciones de la OMS junto con la fórmula cuali cuantitativa firmada por el Responsable Sanitario. Con estos dos documentos se comprueba que la formulación se llevó a cabo con las cepas recomendadas para la temporada.

2. El origen de las cepas.

Los documentos que soportan esta sección son la descripción del proceso de fabricación y controles en proceso junto con los controles de materias primas. En el primer documento se debe de contar la historia de fabricación de los lotes de consistencia derivados de la nueva semilla de influenza, mientras que en el segundo se hace un resumen de la historia de fabricación de la semilla junto con su Certificado de Análisis del proveedor.

3. El proceso de fabricación para los nuevos antígenos sigue siendo el mismo al ya validado.

De igual manera que en la sección anterior, el documento de Descripción del proceso de fabricación debe de indicar que este sigue con los mismos procesos de fabricación con los que fue autorizado el Registro Sanitario de la vacuna de influenza. La razón principal por la cual deben de ser los mismos pasos de fabricación es que, un cambio en el proceso de fabricación involucraría otro tipo de modificación y por ende una mayor cantidad de información necesaria que se tendría que presentar y generar para su autorización, lo cual causaría un retraso en la obtención de la aprobación de las nuevas cepas.

4. La consistencia de los procesos validados de fabricación aun con las nuevas cepas.

La validación del proceso es el documento que ayuda a confirmar la consistencia de la fabricación de los lotes de antígeno a partir de las nuevas cepas de influenza.

Tomando en cuenta que los procesos no cambian y que estos ya se encuentran validados, esta sección lo que debe de contener es la demostración de que los procesos de fabricación son eficaces para estas nuevas cepas lo que no debería de ser un problema, ya que aun cuando se trata de nuevas cepas, la naturaleza química de estas es muy parecida a las de temporadas anteriores por lo que las técnicas de purificación desactivación o fragmentación deberían de ser igual de eficaces temporada tras temporada, es por ello la importancia de esta demostración.

5. Los antígenos fabricados con las nuevas cepas tienen los mismos parámetros de calidad que los de la temporada anterior.

La demostración de la calidad del antígeno fabricado a partir de las nuevas cepas de influenza es tal vez la parte más importante dentro del documento de actualización anual. En esta sección los documentos que ayudan a demostrar la calidad son las especificaciones del principio activo, los métodos analíticos, la validación de los métodos analíticos y el análisis de los lotes de consistencia.

Las especificaciones y los métodos analíticos deberían de ser iguales a los de temporadas pasadas, ya que al no variar el proceso de fabricación la naturaleza de los productos obtenidos debería de ser similar a los ya conocidos. En cuanto a la validación de procedimientos analíticos, el proceso debe de revalidarse con todos los parámetros mencionados anteriormente para asegurar que son los adecuados para las nuevas cepas. El análisis de lotes confirma que los antígenos cumplen con las especificaciones y el resultado cumple con los criterios de aceptación.

De todos los documentos presentados para el principio activo, sin duda los que requerirían un proceso de armado más largo son las validaciones tanto de proceso como de principios activos. Su complejidad radica en la gran cantidad de datos que hay que resumir, es importante mencionar que todos los datos son generados durante el proceso de fabricación, sin embargo, se hace de manera manual o en

sistemas que contienen todos los datos generados. De acuerdo con los lineamientos de COFEPRIS se deben de presentar estas validaciones, sin embargo, lo que se hace normalmente es presentar un resumen y seguir el formato sugerido por los lineamientos de CTD para que la información que se evalué sea más fácil de revisar por la Autoridad.

En lo que compete a la información de producto terminado, la documentación debería de ser la misma temporada tras temporada. El proceso de formulación y los excipientes deberían de ser los mismos temporada tras temporada, cambiando únicamente los antígenos en la formulación final. En cuanto a los controles del producto terminado, las especificaciones y métodos de análisis deberían de ser los mismos. Hablando en particular de la especificación de potencia de los antígenos, esta no debería de cambiar a pesar de las actualizaciones ya que el título que se pone como especificación debería de estar basado en estudios clínicos que indiquen cual es la cantidad mínima de antígeno de influenza necesaria para que el cuerpo pueda generar una respuesta inmune, independientemente de la cepa que sea.

En la parte de validación de metodologías analíticas, está a diferencia de los métodos utilizados para el principio activo, no debería de revalidarse. Dado que la composición de excipientes es la misma en la vacuna que las de temporadas pasadas, las metodologías son las mismas y por ende no es necesario llevar a cabo una re validación como en el caso del principio activo. En el caso de la potencia la prueba tampoco debería de ser re validada para las nuevas cepas, debido a las siguientes razones:

- Por lo general la metodología de potencia utilizada en el producto terminado, es exactamente la misma que para el principio activo por ello al quedar ya re

validada para el principio activo se podría entender que para el producto terminado no debería de existir ninguna diferencia.

- Normalmente la validación del producto terminado es más robusta que la del principio activo y considera el peor caso de la formulación, esto para asegurar su estado validado aun con las diferencias de los antígenos año con año.

En cuanto a la documentación administrativa, los proyectos de marbete son sin duda los más importantes. Su importancia radica en que a partir de ellos se fabrican las artes que van en los empaques secundarios de la vacuna. Como ya vimos anteriormente, estos marbetes contienen la información mínima sobre el producto de acuerdo con la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios. Cuando la COFEPRIS aprueba la modificación de actualización de cepas regresa estos mismos marbetes firmados, estos marbetes firmados son utilizados por los laboratorios como base para la fabricación de las artes del empaque secundario.

Como se podría inferir por el párrafo anterior, los laboratorios no podrían empezar el desarrollo del arte que aparecerá en el empaque secundario hasta no recibir la aprobación de los proyectos de marbetes por parte de la COFEPRIS como parte del paquete de aprobación de la modificación de actualización de cepa. Esto retrasa la disponibilidad del producto aún después de la aprobación de la modificación.

Justamente para evitar este retraso, es recomendable llevar a cabo el ejercicio de hacer un formato estándar siguiendo todos los numerales de la NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios al que hacen referencia; con esto se reduce el riesgo de una corrección por parte de la COFEPRIS y podría darse el caso de generar las artes en paralelo junto con el sometimiento de la actualización de cepas, esto con la intención de reducir este tiempo y tener el producto disponible en un menor tiempo.

Todos los elementos que hemos descrito incluyendo los marbetes, representan un gran desafío para los laboratorios fabricantes de vacunas ya que al no tener nada realmente definido en la legislación mexicana sobre qué tipo de formato o que cantidad de información se debe de presentar para obtener la aprobación de la actualización de cepas más que lo señalado en los Lineamientos de Modificación de vacunas vuelve muy complicado la formación de este documento para su sometimiento. Estos Laboratorios es probable que además de destinar producto a México también destine producto a otros países del mundo. Estos otros países también tienen una legislación que cumplir previo a la introducción de la nueva vacuna de influenza en sus mercados que, en la mayoría de las veces, es más simple o más estandarizada que en el caso de México lo cual nos pone en una posición no tan favorable, ya que los laboratorios destinaran una mayor cantidad de producto para los países en los cuales la demanda sea mayor y la complejidad de su legislación le permita tener el producto en un menor tiempo.

7. CONCLUSIÓN

México y la COFEPRIS representan un gran reto para los diferentes laboratorios fabricantes de vacunas. El caso de influenza es un gran ejemplo debido a su naturaleza cambiante año con año, además de que es un caso muy particular que no se comparte con ninguna otra vacuna ejemplifica muy bien lo compleja que es la regulación mexicana, no por la información que solicita sino por la falta de claridad en la forma de presentarla y así evitar retrasos debido a un mal entendimiento de la información o que se presente información deficiente, lo cual derive en un retraso de la disponibilidad de un producto tan crítico como una vacuna.

Debido a esta ambigüedad en la información que es solicitada por la COFEPRIS, el poder utilizar guías internacionales reconocidas por la Organización Mundial de la

Salud como las de CTD, las cuales apoyan en dar una idea sobre cómo se debe de presentar la información para obtener una aprobación con el menor retraso posible.

El poder utilizar un formato común o al menos lo más parecido posible junto con una homologación en los requisitos documentales solicitados por la COFEPRIS con otras agencias internaciones como la EMA o la FDA para la aprobación de una modificación de vacunas, ofrece la posibilidad de que la distribución de vacunas contra influenza sea de una manera más homogénea en las diferentes regiones del mundo y que la población pueda contar con la protección necesaria previo al inicio de la temporada invernal.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Biologicals, Influenza WHO, (2018, noviembre 15). Recuperado de <https://www.who.int/biologicals/vaccines/influenza/en/>.
2. Influenza Flu – Past Pandemic, CDC, (2018, agosto 10). Recuperado de <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/basics/past-pandemics.html>.
3. Vaccines, Third edition, Stanley A. Plotkyn, M.D. Walter A. Orenstein, M.D. United States Of America. 1992. W.B. Saunders Company pp 909-927.
4. Recommendation for the production and control of influenza vaccine (inactivates), WHO Technical Report Series, No. 927, (2005).
5. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. Belshe, Robert. Elsevier, 2010.
6. Guía para modificaciones a las condiciones de Registro Sanitario de Vacunas, COFEPRIS, 10 de enero de 2020.
7. Historia de la OMS. Recuperado de <https://www.who.int/about/history/en/>.
8. Surveillance and monitoring Influenza. Recuperado de https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/.
9. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) Influenza. Recuperado de https://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/.

10. Pandemic Influenza Preparedness (PIP) Framework, (2018, noviembre 30). Recuperado de <https://www.who.int/influenza/pip/en/>.
11. Vaccines influenza. Recuperado de <https://www.who.int/influenza/vaccines/en/>.
12. About us What we do European Medicines Agency, Recuperado de <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do>.
13. About FDA What we do, Recuperado de <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>.
14. ACUERDO por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado el 28 de enero de 2011, COFEPRIS, 12 de diciembre de 2012.
15. Overview of ICH, ICH, noviembre 2018.
16. DECRETO por el que se adicionan los artículos 17 bis, 17 bis 1, 17 bis 2, y se reforman los artículos 313, fracción I y 340, a la Ley General de Salud, COFEPRIS, 30 de junio de 2003.
17. ACUERDO por el que se modifica el diverso por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria, publicado el 28 de enero de 2011, COFEPRIS, 12 de diciembre de 2012.
18. Comunicado por actualización de cepas temporada 2018-2019, COFEPRIS, 2018.
19. Ley Federal de derechos, Camara de Diputados del H. Congreso de la Unión, 28 de diciembre de 2018.
20. Ley General de Salud, Secretaria de salud, 16 de febrero de 2016.
21. Reglamento de insumos para la salud, Secretaria de Salud, 14 de marzo de 2014.

22. Norma Oficial Mexicana NOM-072-SSA1-2012, Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios, Secretaria de Salud, 21 de noviembre de 2012.
23. Reglamento de Insumos para la Salud en materia de publicidad, Secretaria de Salud, 14 de febrero de 2014.
24. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2019-2020 northern hemisphere influenza season, WHO, 21 de febrero de 2019.
25. The common technical document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality – M4Q(R1) Quality Overall summary of module 2 module 3 Quality, ICH Harmonised Tripartite Guidelines, 12 de septiembre de 2002.
26. Specifications: test procedures and acceptance criterio for biotechnological/biologicals products Q6B, ICH Harmonised Tripartite Guidelines, 10 de marzo de 1999.
27. ICH Topic Q2A Validation of Analytical Methods: Definitions and Terminology, ICH Harmonised Tripartite Guidelines, noviembre 1994.
28. ICH Topic Q2B Guideline Validation of Analytical Procedures Methodology, ICH Harmonised Tripartite Guidelines, noviembre 1994.
29. Impurities in new drug substance Q3A (R2), ICH Harmonised Tripartite Guidelines, 25 de octubre de 2006.
30. Impurities: Guidelines for residual solvents Q3C 8R6), ICH Harmonised Tripartite Guidelines, 20 de octubre de 2016.
31. Norma Oficial Mexica NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, Secretaria de Salud, 7 de junio de 2016.
32. Stability testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2), ICH Harmonised Tripartite Guidelines, 6 de febrero de 2003.
33. Quality of biotechnological/biological Products Q5C, ICH Harmonised Tripartite Guidelines, 30 de noviembre de 1995.
34. Impurities in new drug producto Q3B (R2), ICH Harmonised Tripartite Guidelines, 2 de junio de 2006.

35. Cuitláhuac Ruiz-Matus*, Pablo Kuri-Morales y José Narro-Robles. (2017). Comportamiento de las temporadas de influenza en México de 2010 a 2016, análisis y prospectiva. Gaceta Médica, 153:205-13, 205-213.

9. ABREVIATURAS

ARN – Ácido ribonucleico.

HA – Hemaglutinina.

NA – Neuraminidasa.

IgA – Inmunoglobulinas tipo A.

µg – Microgramos.

Cofepris – Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

OMS – Organización Mundial de la Salud.

GISRS – Global Influenza Surveillance and Response System (Sistema Mundial de Vigilancia y Respuesta de Influenza)

FluNet – Sistema global de vigilancia de influenza.

NH – Hemisferio Norte.

SH – Hemisferio Sur.

ENT – Enfermedades no transmitibles.

VIH – Virus de la inmunodeficiencia humana.

ODM – Objetivos del desarrollo del milenio.

PIP – Pandemic Influenza Preparedness (Preparación de la influenza pandémica).

EMA – Agencia Europa de Medicamentos.

FDA – Agencia Federal de Medicamentos.

UE – Unión Europea.

CBER – Center for Biologics Evaluation and Research (Centro de Evaluación e Investigación para Biológicos).

CCAyAC – Comisión de Control Analítico y Ampliación de la Cobertura.

ICH – International Conference on Harmonisation (Conferencia Internacional de Armonización).

DNA – Ácido desoxirribonucleico.

HPLC – Cromatografía líquida de alta eficacia.

SDS – Dedodecilsulfato sódico.