



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

DESARROLLO DE HERRAMIENTAS PRÁCTICAS PARA FACILITAR EL CUMPLIMIENTO DE
LOS REQUERIMIENTOS DE LA “METODOLOGÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE
ANTECEDENTES Y EVALUACIÓN DE MODIFICACIONES POST-REGISTRO SANITARIO DE
PROCESOS DE MANUFACTURA VALIDADOS”

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

CLAUDIA PAOLA ALTAMIRANO MARTÍNEZ

Director de Internado: QF Jorge Chávez Arrué
Co-director de Internado: QF Mariana Ayala Gatica
Co-director de Internado: QF Marcela Escobar Peña

2018



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

DESARROLLO DE HERRAMIENTAS PRÁCTICAS PARA FACILITAR EL CUMPLIMIENTO DE
LOS REQUERIMIENTOS DE LA “METODOLOGÍA PARA LA PRESENTACIÓN DE
ANTECEDENTES Y EVALUACIÓN DE MODIFICACIONES POST-REGISTRO SANITARIO DE
PROCESOS DE MANUFACTURA VALIDADOS”

Internado para optar al Título de Químico Farmacéutico

CLAUDIA PAOLA ALTAMIRANO MARTÍNEZ

Director de Internado: QF Jorge Chávez Arrué
Co-director de Internado: QF Mariana Ayala Gatica
Co-director de Internado: QF Marcela Escobar Peña

2018

RESUMEN

La validación de los procesos de fabricación es imperativa para obtener la condición de equivalencia terapéutica. Como los procesos de fabricación son dinámicos, es decir, pueden introducirse modificaciones, la autoridad reguladora ha desarrollado un documento que aborda esta necesidad.

En ese contexto el objetivo de este trabajo fue el desarrollo de herramientas prácticas para facilitar el cumplimiento de los requerimientos del documento técnico para *Modificaciones Post-registro Sanitario de Procesos de Manufactura Validados* (denominado MOPRE), cubriendo tanto la presentación como la evaluación de antecedentes para demostrar que las modificaciones introducidas en el proceso de fabricación no tienen impacto en el desempeño del producto.

Para cumplir con el objetivo propuesto se realizó un análisis de la reglamentación chilena, se hizo un análisis crítico de solicitudes voluntarias de modificaciones contempladas en la MOPRE y presentadas a la ANAMED y se desarrollaron documentos considerando las sugerencias de las Good Submission Practice (GSubP o buenas prácticas de presentación) y Good Review Practice (GRevP o buenas prácticas de revisión) para facilitar los procedimientos de presentación y evaluación de modificaciones.

Los resultados mostraron que en cuanto al análisis de la regulación no todas las modificaciones contempladas en el documento MOPRE tienen una base reglamentaria, la

cual es necesario crear en el caso de las modificaciones en el sitio de fabricación. Respecto al análisis de la documentación presentada, más de dos tercios de la documentación no fue pertinente para la evaluación. Se crearon dos documentos para la presentación y tres para la evaluación en conformidad.

En conclusión, se desarrollaron herramientas documentales para la implementación de la MOPRE considerando las sugerencias de las GSubP y GRevP.

PRACTICAL TOOLS DEVELOPMENT TO FACILITATE THE REQUIREMENTS COMPLIANCE OF
“METHODOLOGY FOR BACKGROUND PRESENTATION AND EVALUATION OF MODIFICATION POST-
REGISTRY SANITARY VALIDATED MANUFACTURING PROCESS “

ABSTRACT

Manufacturing process validation is imperative to obtain the therapeutic equivalence. Because manufacturing processes are dynamic, that is changes can be introduced, the regulatory authority has developed a document that addresses this need.

In this context, the purpose of this work is the development of practical tools to facilitate the fulfillment of the technical document to post-registration modifications of validated manufacturing process (MOPRE), covering the presentation as the background evaluation to demonstrate that changes made in the manufacturing process doesn't have impact on the product performance.

To fulfill the proposed objective, an analysis of the Chilean regulations was made, a critical analysis of voluntary requests for modifications contemplated in the MOPRE was made and presented to the ANAMED, and documents were developed considering the suggestions of the Good Submission Practice and Good Review Practice to facilitate the procedures of presentation and evaluation of modifications.

The results showed that regarding the analysis of the regulation, not all the modifications contemplated in the MOPRE document have a regulatory basis, which must be created in the case of modifications at the manufacturing site. Regarding the analysis of the documentation presented, more than two thirds of the documentation were not relevant

for the evaluation. Two documents were created for the presentation and three for the conformity evaluation.

In conclusion, the proposed objective was achieved by developing documentary tools for the implementation of the MOPRE considering the suggestions of the GSubP and GRevP.

CONTENIDO

1	Introducción	1
2	Objetivo general	5
2.1	Objetivos específicos	5
3	Metodología	6
4	Resultados y discusión	8
4.1	Análisis técnico y regulatorio de los contenidos del documento técnico MOPRE	8
4.1.1	Relación entre el contenido técnico de la MOPRE y VP	8
4.1.2	Relación entre el contenido técnico de la MOPRE y la regulación chilena	11
4.2	Análisis de la documentación enviada por los regulados de forma voluntaria para respaldar cambios a los procesos de manufactura de productos equivalencia terapéutica	13
4.2.1	Documentación enviada por tipo de cambio	14
4.2.2	Análisis crítico de la documentación presentada	19
4.3	Propuesta de documentación para la presentación y revisión de solicitudes.	23
4.3.1	Documentación necesaria para una buena presentación de solicitud.	23
1)	Formulario para presentar resultados	23
2)	Instructivo para completar el formulario FVPP 04	37

4.3.2	Documentación necesaria para una buena evaluación	37
1)	Listado de verificación para la completitud de acuerdo al formulario FVPP 0	38
2)	Informe de evaluación de los resultados	39
	respecto a lo solicitado en el FVPP 04.	
3)	Instructivo técnico	49
5	Conclusiones	52
6	Bibliografía	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Comparación de los 8 niveles de evaluación que se solicitan para acreditar la VP y los aspectos que deben contemplar para modificaciones post-registro	11
Tabla 2	Base regulatoria que da sustento a los requerimientos documentales de la MOPRE	13
Tabla 3	Categorización de la documentación presentada en cuanto a las características consideradas como relevantes para una evaluación exitosa.	20
Tabla 4	Numero de lotes a incubar para el estudio de estabilidad para avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones del tamaño de lote, sitio de fabricación y equipos, para cambios de nivel 2	45
Tabla 5	Numero de lotes a incubar para el estudio de estabilidad para avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones de excipientes en la fórmula, para cambios de nivel 2	46

Tabla 6	Numero de lotes a incubar para el estudio de estabilidad para avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones del tamaño de lote, sitio de fabricación y equipos para cambios de nivel 3	46
Tabla 7	Numero de lotes a incubar para el estudio de estabilidad para avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones de excipientes en la fórmula, para cambios de nivel 3	46

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1:	Solicitudes analizadas categorizadas por el tipo de cambio su condición EQT y fecha de ingreso de la solicitud	14
------------	--	----

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Correlación GSubP y GRevP	4
Figura 2.	Ocho niveles de evaluación para acreditar la validación de procesos propuestos por la SVTP	9
Figura 3	Correlación de la documentación entregada entre el solicitante, fabricante y empresas externas.	23
Figura 4	Información respecto a la identificación del solicitante.	26
Figura 5	Identificación del producto y del sitio donde se fabrica.	27
Figura 6	Identificación de la modificación al proceso de manufactura validado.	27
Figura 7	Identificación de la documentación a presentar para respaldar la modificación.	28
Figura 8	Información necesaria para describir las modificaciones en la composición de la fórmula.	29

Figura 9	Información necesaria para la descripción del cambio en el sitio de fabricación y ubicación del sitio.	30
Figura 10	Información necesaria para la descripción del cambio en el tamaño de lote.	30
Figura 11	Información necesaria para la descripción del cambio en equipos de manufactura y requerimientos considerados como pre-requisitos para la validación.	31
Figura 12	Información requerida respecto al análisis de riesgo	31
Figura 13	Información respecto del cumplimiento de las especificaciones del producto post cambio	32
Figura 14	Información respecto al estudio de estabilidad	33
Figura 15	Información respecto al estudio de perfiles de disolución comparativa.	34
Figura 16	Información respecto a la identificación de la solicitud y los fabricantes de API	35
Figura 17	Información respecto al certificado de calidad del API	36
Figura 18	Información respecto a los estudios comparativos entre API's	37
Figura 19	Información respecto a la presentación del formulario FVPP 04	38
Figura 20	Información respecto a los aspectos generarles de la solicitud de evaluación	40
Figura 21	Descripción y documentación solicitada específica para el cambio de excipientes en la fórmula	41
Figura 22	Descripción y requisitos para el cumplimiento del cambio de sitio de fabricación	42
Figura 23	Descripción y requisitos del cumplimiento en modificaciones del tamaño de lote	42
Figura 24	Descripción y requisitos del cumplimiento en modificaciones de equipos de manufactura	43

Figura 25	Información respecto a la evaluación del resultado del análisis de riesgo	44
Figura 26	Información respecto a la evaluación del resultado del cumplimiento de las especificaciones del producto fabricado con los lotes post modificación	44
Figura 27	Información respecto a la evaluación del estudio de estabilidad	45
Figura 28	Información respecto a la evaluación del estudio comparativo de perfiles de disolución y estudios de bioequivalencia	47
Figura 29	Identificación de los fabricantes del API en el informe de evaluación	48
Figura 30	Información respecto a la evaluación del certificado d calidad del API	49
Figura 31	Información respecto a la evaluación del estudio comparativo entre fabricantes de API y de sus características físicas	49
Figura 32	Contenido del instructivo de la SVTP respecto de las actividades a seguir para la evaluación de una solicitud de modificaciones al proceso de fabricación post registro	50
Figura 33	Modificaciones propuestas para el punto 3.7 del instructivo técnico	51

ANEXOS

- Anexo 1 Formulario de solicitud de cambios Post-aprobación de registro sanitario de procesos de manufactura validados FVPP 04 MOPRE
- Anexo 2 Instructivo de llenado del FVPP 04 MOPRE
- Anexo 3 Lista de verificación para la completitud y/o admisibilidad de acuerdo al formulario FVPP 04
- Anexo 4 Informe de evaluación para Modificaciones Post-Registro Sanitario de productos con su proceso de manufactura validado
- Anexo 5 Instructivo para la evaluación de los resultados para la acreditación de la validación del proceso productivo y actividades relacionadas IT-431.00-001
- Anexo 6 Glosario

1. INTRODUCCIÓN

El Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCh) es la autoridad reguladora (AR) encargada en todo el territorio nacional del control sanitario de los productos farmacéuticos y de velar por el cumplimiento de las disposiciones que contiene el Decreto Supremo N°3 (DS 3/10), en el Código Sanitario, en su reglamentación complementaria y las demás normas legales sobre la materia (1).

Se entiende por validación de proceso (VP) a *“Evidencia documentada que provee un alto nivel de seguridad que un proceso específico consistentemente resultará en un producto que cumple sus especificaciones predeterminadas y características de calidad.”* (Norma Técnica 127). Se establece a la VP como una exigencia *“sin e qua non”* para otorgar la bioequivalencia (BE) a un producto farmacéutico. La Norma Técnica 127 que contiene los requerimientos de las buenas prácticas de manufactura (BPM), incluye la validación de procesos de manufactura. Esta norma es, por lo tanto, un elemento del programa de aseguramiento de calidad (2).

La sección de validación y trazabilidad de procesos (SVTP) del Sub-departamento de Biofarmacia y Equivalencia Terapéutica (SDBEQT), perteneciente al departamento agencia nacional de medicamentos (ANAMED) del ISPCh, está encargada de evaluar la información pertinente para respaldar la VP.

Los procesos de fabricación son dinámicos, porque existen factores externos e internos que pueden generar la necesidad de modificaciones (3), como, por ejemplo: quiebre en la cadena de suministro de materias primas, aumento de demanda de producción entre otros. En este contexto, la regulación debe incluir las instancias necesarias para que estas modificaciones sean evaluadas en la perspectiva de que no introduzcan alteraciones en el desempeño del producto. ANAMED ha categorizado estos cambios como modificaciones post registro y para los productos que son equivalentes terapéuticos (EQT) ha desarrollado

un procedimiento que está en vías de aprobación. Para ello, se ha creado un documento técnico denominado “*Metodología para la presentación y evaluación de modificaciones post-registro sanitario de proceso de manufactura validados (MOPRE)*”, basado en la guía de la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos de Norteamérica denominada Scale-Up and Postapproval Changes (SUPAC) for Immediate Release Products (IR) y para Modified Release Solid Oral Dosage Forms (MR).

Uno de los factores críticos para el éxito de la regulación, es el desarrollo de herramientas que permitan la aplicación práctica de esta y en el caso de la MOPRE es esencial esta perspectiva puesto que los solicitantes o regulados deben saber con anterioridad como debe realizarse la presentación de los antecedentes para que luego respondan a las exigencias de la evaluación. Basados en la experiencia práctica de la SVTP para la implementación de otras exigencias regulatoras, uno de los mecanismos que produce buenos resultados es el desarrollo de documentos como formularios, instructivos y circulares entre otros, que expliquen a los solicitantes el proceso de presentación y que para la evaluación se transformen en informes e instructivos para los evaluadores de la sección, los cuales deben encontrarse en formato y contenido dentro de las exigencias del Sistema de Aseguramiento de Calidad de la Institución (en este caso ISO 9001/2015).

La redacción de la documentación para guiar la implementación de una normativa regulatoria es un tema complejo puesto que debe ser capaz de generar documentos que sean simples, con un lenguaje claro y preciso evitando las interpretaciones o deliberaciones. Numerosas son las metodologías que se han propuesto para llevar a cabo este propósito, una de ellas son las directrices que se proponen en las GSubP y de las GRevP; estos textos fueron patrocinados en su desarrollo por organizaciones ligadas al campo de los medicamentos con el objetivo de mejorar los tiempos de respuesta de las agencias regulatoras optimizando el proceso de otorgamiento del Registro Sanitario (RS) o Autorización de comercialización para satisfacer la demanda de las personas de acceder a más y mejores medicamentos.

En este contexto las GRevP ayudan a los evaluadores a realizar sus labores en forma objetiva y con la calidad que da la capacitación y el seguimiento de los sistemas de aseguramiento de la calidad. Estas directrices se encuentran ligadas al concepto de *Buenas Prácticas de Registro* (GRM por sus siglas en inglés) presentadas por primera vez el año 2001 bajo el aval de la organización farmacéutica denominada Asia-Pacific Economic Cooperation (APEC). Este documento se generó para acelerar la aprobación y comercialización de medicamentos innovadores para los pueblos de Asia, sin embargo, los conceptos de este documento también se pueden aplicar a todo el ciclo de vida del producto.

Las GSubP se han desarrollado teniendo como foco la contraparte de las agencias reguladoras, es decir los regulados como los fabricantes de medicamentos, los importadores tanto de medicamentos como de materias primas, los desarrolladores de negocios y los pacientes en general que pueden traer medicamentos para su consumo personal desde cualquier parte del mundo. La correlación entre las GRevP y GSubP se muestra en la Figura 1. La decisión de aplicarlas en este trabajo como una herramienta para optimizar el desarrollo de la documentación se tomó considerando que la ANAMED perteneciente al ISPCh forma parte del sistema regulador chileno, que fue reconocido el año 2016 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como autoridad de Nivel IV de Influencia Regional. La reducción de tiempo de evaluación es un objetivo por el cual se tomó la decisión de utilizar estas directrices, ya que la normativa chilena estipula que las solicitudes de modificación de registro deben ser finalizadas en un plazo no superior a tres meses contados desde la fecha de presentación de la solicitud (1).

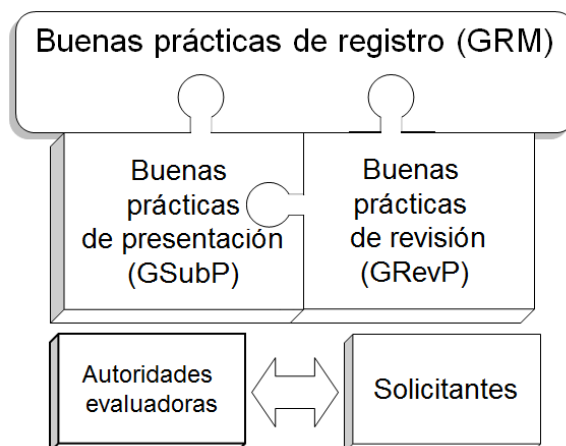


Figura 1. Correlación GRevP y GSubP

En ese contexto, este trabajo tiene como objetivo facilitar la aplicación práctica de la MOPRE mediante el desarrollo de documentos, tanto para la presentación de antecedentes como para la evaluación, que faciliten el procedimiento de demostrar que los cambios introducidos en el proceso de fabricación no tienen impacto en el desempeño del producto farmacéutico declarado como EQT. El desarrollo de estas herramientas permitirá una optimización en la presentación de la información por parte de la industria farmacéutica (IF) y menores tiempos de respuesta en la evaluación por parte del ISPCh.

2. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar herramientas prácticas para facilitar el cumplimiento de los requerimientos del documento técnico denominado “*Modificaciones post registro sanitario de procesos de manufactura validados*” (MOPRE), cubriendo tanto la presentación de antecedentes como la evaluación para demostrar que los cambios introducidos en el proceso de fabricación no tienen impacto en el desempeño del producto farmacéutico declarado como EQT.

2.1 Objetivos específicos

- 2.1.1 *Realizar un análisis técnico y regulatorio de los contenidos del documento técnico MOPRE para establecer la forma de satisfacer los requerimientos que ella contiene.*
- 2.1.2 *Realizar un análisis crítico de la documentación enviada por la IF o los regulados en general en forma voluntaria durante el año 2017 hasta junio de 2018 informando a la AR de los cambios introducidos a los procesos de manufactura validados.*
- 2.1.3 *Desarrollar documentación relacionada con las GSubP, para que el Regulado ingrese información de los cambios a procesos de manufactura.*
- 2.1.4 *Desarrollar documentación relacionada con las BPR, para una revisión exitosa por parte de la SVTP del Departamento de la ANAMED.*

3. METODOLOGÍA

3.1 Análisis técnico y regulatorio de los contenidos del documento técnico MOPRE para establecer la forma de satisfacer los requerimientos que ella contiene.

Para el análisis técnico se utilizó un análisis comparativo entre las exigencias de ese documento técnico y la documentación para otorgar la condición de validación para el proceso de fabricación existente en la SVTP y en la ANAMED. Para el análisis regulatorio se utilizó como documentos el Decreto Supremo N°3, Decreto Exento (DEXE) N°27 (Norma técnica (NT) 131), DEXE N°28 (NT 127) y DEXE N°29 (NT 129).

3.2 Análisis crítico de la documentación enviada por la IF o regulados en general en forma voluntaria entre enero 2017 y junio de 2018 informando a la Autoridad Sanitaria de los cambios introducidos a los procesos de manufactura de productos declarados como EQT.

Para el logro de este objetivo se recolectó la información contenida en la plataforma GICONA respecto de los documentos presentados por los regulados entre enero 2017 y junio 2018 para respaldar los cambios realizados a los procesos de producción validados.

3.2.1 Criterios de inclusión y exclusión de las solicitudes de evaluación de la documentación enviada por la IF o regulados en general

a. Criterios de inclusión

- Las solicitudes con cambios que coincidieran con los incluidos en las guías SUPAC

- Las solicitudes con cambios al fabricante de principios activos (API por sus siglas en inglés Active Pharmaceutical Ingredient) en productos que cuenten con la condición de productos EQT.

b. Criterios de exclusión

- Los trámites que fueron presentados con antelación al año 2017 y posteriores a junio del 2018.
- Las solicitudes de modificaciones, que hayan sido presentadas y revisadas de forma simplificada.
- Los procesos de fabricación de productos que no cuentan con condición de EQT

3.3 Para la propuesta de documentación relacionada con las GSubP y GRevP, para que el Regulado ingrese y se revise la información de los cambios a procesos de manufactura.

Se realizó una revisión de los contenidos de las GSubP (de APEC) y GRevP (de OMS) y se consideraron los resultados obtenidos en los objetivos 1 y 2 para la redacción de los documentos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Análisis técnico y regulatorio de los contenidos del documento técnico MOPRE

4.1.1 *Relación entre el contenido técnico de la MOPRE y VP*

Cuando existe una modificación al proceso de fabricación de un producto, después que la AR lo ha reconocido como validado, el fabricante debe demostrar que esa modificación no ha alterado el desempeño del producto. Por esa razón, la autoridad a través de la ANAMED y del SDBEQT ha establecido un procedimiento para otorgar la validación al proceso y está proponiendo otro para la revisión de las modificaciones en el cual la MOPRE juega un rol fundamental y que proporciona el marco para los objetivos que se han desarrollado en este trabajo. El procedimiento para otorgar la validación involucra dos aspectos, uno para la presentación de los antecedentes y dirigido a los fabricantes e importadores y otro para la evaluación por parte de la SVTP. Para el primer caso se utiliza un formulario denominado *Formulario de Validación de Procesos Productivos de productos sólidos (FVPP 01)* (Disponible en la página web, www.ispch.cl), en este formulario debe incluirse la información necesaria para dar respaldo técnico a los niveles de evaluación por parte de la SVTP. En la Figura 1, se muestran los niveles de evaluación señalados. Para el segundo caso se utiliza un documento denominado *Informe de Validación de Procesos Productivos (IVPP)* que debe completarse después de cada evaluación.

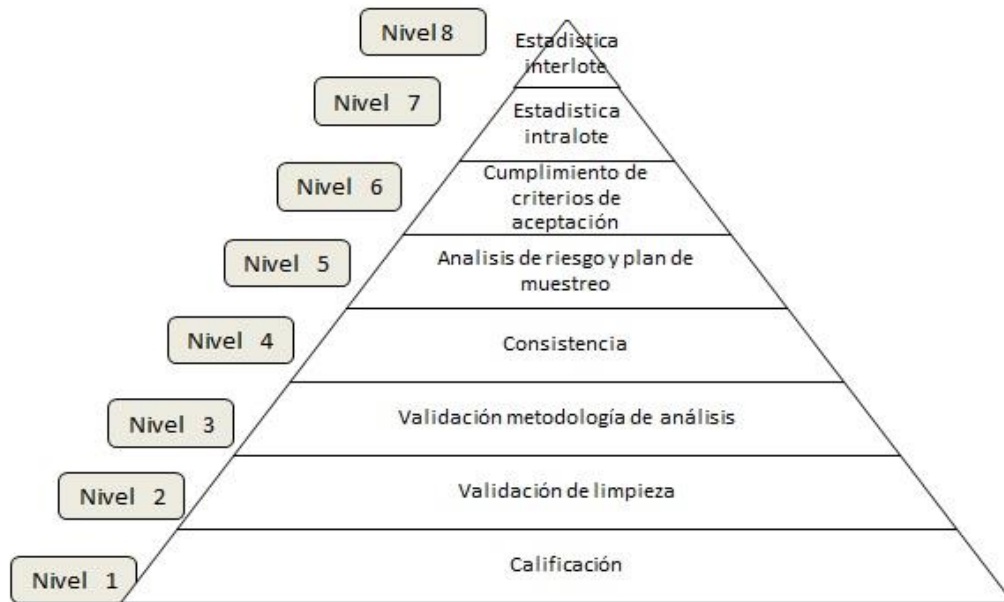


Figura 2: Ocho niveles de evaluación para acreditar la validación de procesos propuestos por la SVTP

Análisis de los ocho niveles de evaluación para encontrar los que satisfacen los requerimientos de la MOPRE

En la VP es importante contar con la calificación de equipos y sistemas con el fin de comprobar que el equipo o sistema funciona correctamente y conduce a resultados esperados, en este sentido la MOPRE considera dentro de sus posibilidades la modificación de equipos de manufactura y con el espíritu de la mantención del estado validado debe ponerse atención en la calificación de equipos al momento de evaluar este tipo de modificaciones. Cuando sea necesario presentar perfiles de disolución comparativa (PDC), dependiendo del nivel y tipo de cambio, según la normativa vigente 3383/2016 que *establece las directrices generales para la ejecución de ensayos de disolución en medicamentos*, establecen que previo a la ejecución de un ensayo de disolución se debe constatar que el equipo de disolución tenga su calificación/verificación vigente y que esté apto para la realización de dichos ensayos (4).

Dentro de las modificaciones que se consideraron en la MOPRE no hay situación en la que se produzca una alteración o se considere relevante la presentación de la validación de limpieza, como requerimiento de nivel 2, por lo que no se consideró incluirla para la implementación de herramientas de la MOPRE.

Se consideró importante que en el nivel 3 del protocolo, la metodología analítica debe contar con el método validado de cuantificación del analito en la muestra de disolución (4).

Para dar consistencia a la documentación, nivel 4 del protocolo, al momento de solicitar modificaciones post registro la documentación debe estar firmada para dar validez al contenido del documento, fechada para generar un orden cronológico desde que se realiza la modificación del cambio, esta se basará en la fecha de aprobación del análisis de riesgo, que determina el punto de inicio, de manera que los demás documentos deberán ser fechados posteriormente a la fecha de aprobación del análisis de riesgo.

Las modificaciones post-registro de un proceso validado pueden alterar directa o indirectamente la calidad y seguridad del producto farmacéutico y por lo tanto, estas modificaciones deben ser evaluadas por la AR pertinente de modo de asegurar, en base a los conocimientos de la ciencia y el riesgo de que estas modificaciones no generan finalmente alteración en el desempeño del producto.

Al generar las guías SUPAC el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER por sus siglas en inglés Center for Drug Evaluation and Research) establece como suficiente la presentación de antecedentes que se solicitan según tipo y nivel de modificación para comprobar que no existe alteración en el desempeño del producto, basándose en la calidad del producto. En este sentido es que no se consideró necesario presentar antecedentes que diluciden el cumplimiento de los criterios de aceptación y análisis estadísticos, ya que estos se consideran bajo control al momento de conceder la condición de estado validado al proceso de manufactura.

En la Tabla 1 se muestra una comparación entre los aspectos que se requieren tomar en cuenta al momento de realizar una modificación post registro según el documento MOPRE y los que se solicitan para acreditar la validación de procesos de manufactura según los ocho niveles de evaluación.

Tabla 1

Comparación de los 8 niveles de evaluación que se solicitan para acreditar la VP y los aspectos que se deben contemplar para modificaciones post-registro.

<i>Nivel de evaluación para acreditar la validación de procesos de manufactura</i>	<i>MOPRE</i>
8 <i>Estadística interlote</i>	X
7 <i>Estadística intralote</i>	X
6 <i>Cumplimiento de los criterios de aceptación</i>	X
5 <i>Análisis de riesgo</i>	✓
4 <i>Consistencia</i>	✓
3 <i>Validación de la metodología analítica</i>	✓
2 <i>Validación de limpieza y sanitización</i>	x
1 <i>Calificación</i>	✓

Estos ocho niveles de evaluación se crearon para armonizar a la VP con las BPM, aunque ambos están basados en una gestión de calidad, la MOPRE comprende de otros elementos que aseguran la calidad, por ejemplo, a través de estudios de estabilidad (EE) y PDC entre otros. Sin embargo, se consideró importante el cumplimiento de la consistencia documental, además cuando se realizan modificaciones en equipos de manufactura se debe presentar la calificación de los equipos.

4.1.2 Relación entre el contenido técnico de la MOPRE y la regulación chilena

Encontrar el fundamento regulatorio para cada una de las modificaciones que se incluyeron en el documento técnico MOPRE no fue simple, puesto que en el DS 3/10 existen numerosos artículos que pueden ser atingentes pero que admiten interpretación. Por ejemplo, en el artículo 65° en el párrafo sexto, se indica lo siguiente: “A petición del titular

del RS el Instituto, mediante resolución, podrá autorizar modificaciones, respecto de sus aspectos analíticos, técnicos y legales”, incluyendo una lista con las modificaciones posibles. Sin embargo, en ese artículo no están descritas explícitamente las modificaciones que se consideraron en la MOPRE y no enfatiza ni destaca la condición de EQT de los productos (1).

Es importante señalar que, para el cambio de excipientes de la fórmula se encontró un fundamento regulatorio directo en el DS 3/10 específicamente en el Art. 65°. Para las modificaciones en el sitio de fabricación y el cambio o inclusión de fabricante del API existen diferentes artículos que pueden ser interpretados con ese fin como el Art. 109° y Art.179° respectivamente. Sin embargo, no son claros y hasta parecerían contradictorios como el numeral 9 del Art. 65° respecto del Art. 179° para el cambio de fabricante del API. En el caso del cambio de sitio de fabricación el Art. 69° no lo permitiría en contraposición con el Art. 109° ya señalado. El Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) como parte de la AR y basado en la reglamentación actual ha establecido que un cambio de sitio de fabricación del producto farmacéutico implica un nuevo RS, de manera que la incorporación de esa modificación en la MOPRE debe ser precedida obligatoriamente del desarrollo de una normativa regulatoria que acepte esa posibilidad y se pueda reconocer la figura de un fabricante con diferentes sitios de fabricación en varias partes del mundo. Por lo tanto, la normativa chilena permite de manera explícita dos tipos de cambio, uno el cambio de fabricante de API y el cambio de excipientes (1).

La base regulatoria para modificaciones sobre el tamaño de lote y cambios en equipos de manufactura pueden encontrarse de manera general en el numeral 9, del Art. 65° donde dice que es posible *“Cualquier otra, a excepción de aquellas que alteren la naturaleza e identidad de la especialidad farmacéutica, vale decir, aquellas que digan relación con el API, su dosis, su forma farmacéutica (FF) o cuando la modificación altere su sistema de liberación”*. No se encontró una indicación que estableciese una relación directa ya que

estos dos cambios no alteran, vale decir, no tienen relación con el API, su dosis, su FF o alteran su sistema de liberación (1).

Así mismo para los estudios que la MOPRE establece como requerimiento, se encontraron documentos regulatorios específicos como notas técnicas o resoluciones que dan sustento a esa exigencia, en la Tabla 2 se muestra esa relación.

Tabla 2:

Base regulatoria que da sustento a los requerimientos documentales de la MOPRE

<i>Requerimiento documental de la MOPRE</i>	<i>Base Regulatoria</i>
1. <i>Formulario de solicitud</i>	<i>D.S. 3/10 Art. 66°</i>
2. <i>Certificado de análisis de producto terminado</i>	<i>BPM (NT °127) D.S. 3/10 Art. 32° (API)</i>
3. <i>Perfiles de disolución comparativos.</i>	<i>DEXE 3383</i>
4. <i>Estudios de estabilidad</i>	<i>NT chilena vigente (actual NT N°129)</i>
5. <i>Estudios de bioequivalencia</i>	<i>D.S. 3/10 Art. 31°; NT °131</i>
6. <i>Análisis de Riego</i>	<i>NT °127 (exigencia de ICHQ9)</i>

4.2 Análisis de la documentación enviada por los regulados de forma voluntaria para respaldar cambios a los procesos de manufactura de productos EQT.

Se logró recolectar un total de 9 presentaciones que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. En ellas se logró identificar que la mayor repetición (44%) estuvo relacionada con la categoría denominada cambio o inclusión de fabricante de API, seguido por el cambio de tamaño de lote (33%). La distribución de las categorías encontradas se muestra en el Gráfico 1.

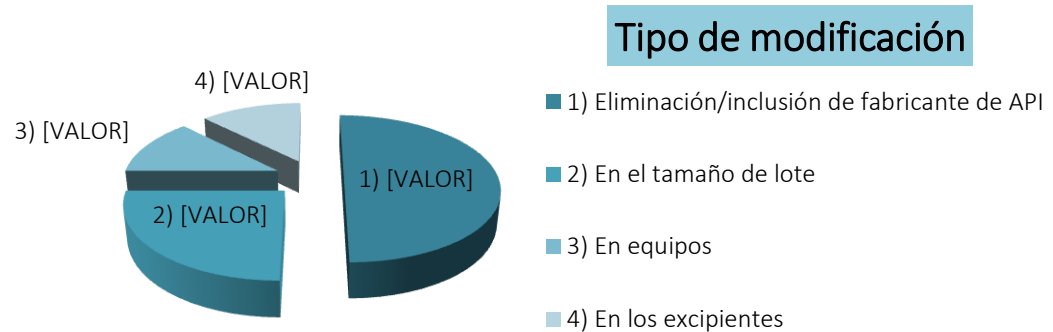


Gráfico 1: Solicitudes analizadas categorizadas por el tipo de cambio su condición EQT y fecha de ingreso de la solicitud.

4.2.1 Documentación enviada por tipo de cambio

1) Cambios o inclusión de fabricante de API

Solicitudes que involucraron polvos liofilizados para reconstitución de solución inyectable

Estas solicitudes (dos) corresponden a la inclusión de un nuevo fabricante de API para dos productos con un mismo activo en diferente dosificación y realizadas por un mismo solicitante con la misma planta de fabricación y con el mismo fabricante de API declarado y aprobado en los respectivos RS's. La documentación presentada para sustentar esta petición incluyó un certificado vigente de cumplimiento de BPM de la planta del nuevo fabricante del API otorgado por la agencia reguladora de Hungría. Además, se presentó un informe en inglés con los resultados de un EE realizado a dos lotes (para cada dosificación) del producto post modificación, en condiciones aceleradas (5°C y 40°C) y a tiempo real (que consideró las condiciones de las zonas II y III según la clasificación de la OMS).

Es necesario señalar que el informe respecto al EE presentado no fue suficiente ni en cantidad ni en calidad para respaldar la solicitud, ya que este informe presentado no daba cumplimiento a la regulación vigente relacionada con la NT 129 (*Guía para la realización y presentación de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos en Chile y su anexo*)(5) promulgada el 2006, donde en esta se señala que para los productos farmacéuticos que

deban reconstituirse y/o diluirse al momento de su uso, se debe presentar un EE de la forma reconstituida y/o diluida. Los resultados de la evaluación mostraron que fue necesario solicitar una mayor cantidad de información relacionada con la caracterización física del API y con la demostración de que no se alteró el desempeño del producto, antecedentes solicitados por correo electrónico, respondidos oportunamente y evaluados asegurando que los atributos de calidad del producto se mantienen a lo largo de su vida útil y que la planta de fabricación cumple con las BPM del proceso de fabricación del API. Esta solicitud finalizó con la aprobación emitiéndose la resolución correspondiente.

Solicitud que involucró un producto en FF sólida

Esta solicitud corresponde a la inclusión de un nuevo fabricante API. La documentación presentada para sustentar esta petición incluyó un certificado de un producto farmacéutico (CPP) otorgado por España, que para esta evaluación no tuvo pertinencia; un certificado vigente de cumplimiento de BPM de la planta del nuevo fabricante de API otorgado por la agencia reguladora de Italia (AIFA), sin embargo, este certificado no contempla la fabricación de la sustancia activa para la cual se realizó la solicitud. Además, presentó un informe en inglés con los resultados de un EE realizado a tres lotes en condiciones aceleradas (40°C) y a tiempo real para las zonas II y III según la clasificación de la OMS. Los tiempos de muestreo fueron de 0, 3, 6, 9, 12 hasta los 18 meses para un lote sometido al EE a tiempo real (25°C).

El resultado de la evaluación mostró que fue necesario la solicitud de más antecedentes relacionados con la caracterización física del API y con perfiles de disolución comparativo entre el producto con y sin modificación. La evaluación finalizó con la aprobación y la emisión de la resolución correspondiente.

Solicitud que involucró un producto en forma de solución acuosa inyectable

En este caso el solicitante presentó solo un certificado de cumplimiento de las BPM para la planta de fabricación del API, otorgado por la AR de Argentina (ANMAT), sin embargo, este documento no contempló un listado adjunto indicando el nombre de los API's fabricados allí y por lo tanto no corresponde para esta evaluación.

La documentación antes descrita para las cuatro solicitudes de la categoría cambio o inclusión de fabricante de API fue heterogénea en cuanto al formato de presentación como en el contenido de ella, por ejemplo, como ya se señaló, el certificado de cumplimiento de las BPM, no indicaba el API para el cual se presentaba la solicitud. Esta situación mostró que el procedimiento podía mejorarse puesto que hubo un mal aprovechamiento de los recursos disponibles en la Sección por una mala presentación de los antecedentes aun existiendo un formulario de presentación de antecedentes disponible en la WEB del Instituto (SMR Tipo 1) (6).

2) Cambios en el tamaño de lote

La primera solicitud revisada en esta categoría, correspondió al aumento de tamaño de lote de 100.000 a 500.000 Unidades Fabriles (UF) y se realizó en respuesta a los hallazgos realizados durante la fiscalización de la mantención del estado validado del proceso de manufactura de un producto EQT. Previamente no se disponía de la información sobre cambios al proceso de manufactura desarrollados para ese producto, por lo que se solicitó al fabricante la presentación, ante el regulador, de la documentación técnica pertinente para sustentar dicho cambio. El regulado incluyó en esa solicitud, una carta explicativa del cambio (cambio del mezclador BIN con capacidad de 200L a otro con 800L) y la siguiente documentación: análisis de riesgo del escalamiento realizado mediante la metodología denominada "*Análisis de Modo y Efecto de la Falla*" (FMEA) y protocolo e informe de la

revalidación del proceso de manufactura. La presentación de esta documentación estuvo en concordancia con lo estipulado en la NT 127 (2). Estos documentos se presentaron en idioma español, con la identificación del autor, pero sin firma, en cuanto a las fechas de realización del estudio y de aprobación del informe, estas resultaron, indeterminada la primera y ausente la segunda.

La segunda solicitud, correspondió a un producto en FF sólida de fabricación nacional y relacionada con un aumento en el tamaño del lote que se escaló desde 600.000 a 3.000.000 UF. El regulado incluyó la siguiente documentación: análisis de riesgo del escalamiento con la misma metodología de análisis que el caso anterior y transferencia tecnológica para el escalamiento, ambos documentos fueron redactados en idioma español con las fechas de elaboración y aprobación y con las respectivas firmas de aprobación.

La tercera solicitud en esta categoría correspondió a un aumento de tamaño de lote de fabricación desde 130.000 a 540.000 UF, para un producto importado, fabricado en una planta extranjera. En este caso el solicitante incluyó una carta redactada en inglés, con la justificación de los cambios (incorporación de equipos de mayor tamaño que los originales y con diferentes tiempos de proceso) y un certificado vigente de cumplimiento de las BPM otorgado por la agencia reguladora de Austria en su idioma original (alemán), apostillado y con la respectiva traducción al español.

3) Cambio en equipos de manufactura

Esta solicitud correspondió a la descripción de varios cambios realizados en forma simultánea al proceso de fabricación de un producto en FF sólida y categorizado por el solicitante en forma simplificada como el cambio solo en un mezclador, en ese contexto este cambio se originó por el aumento de tamaño del lote de producción que pasó desde 1.000.000 a 4.000.000 UF. El equipo que el solicitante identificó con el cambió fue un mezclador planetario (Planetary Mixer) que se ocupaba en las etapas de mezclado y lubricado, en lugar de este se incorporó a la línea de fabricación un mezclador - granulador

de alta velocidad (*Rapid Mixer Granulator* (RMG)) y un mezclador octogonal (Octogonal blender) para las etapas de mezclado granulación y lubricación respectivamente. El contenido del informe presentado por el solicitante y redactado en inglés se describe a continuación:

1. *Identificación de las operaciones unitarias del proceso y los respectivos equipos que las realizaban (se incluyó una comparación entre los equipos utilizados tanto en el proceso de manufactura original como en el proceso post-cambio).*
2. *Análisis comparativo de las etapas del proceso de manufactura implicadas en el cambio: se incluyeron diferentes tablas con el rendimiento del producto, resultados con la cuantificación del API después de realizar la etapa de lubricación tanto para el proceso validado como para el proceso post-cambio.*
3. *Análisis comparativo para los resultados obtenidos en el análisis para tres lotes del producto terminado pre y post cambio.* Es necesario señalar que aun cuando los análisis corresponden a las especificaciones de producto terminado (EPT) aprobadas en el RS, no se logró identificar el lugar (laboratorio analítico) donde se realizaron las pruebas.
4. *Resultados del estudio sobre PDC:* Este informe incluyó los resultados de tres repeticiones, la selección de las condiciones para el ensayo se basó en las directrices que postula la Unión Europea. La decisión se tomó basándose en los factores de similitud y de diferencia.

Resultados de un EE: Se presentó los resultados de un lote sometido a EE a tiempo real (20°C) hasta completar los 24 meses.

Se encontró un informe y el respectivo protocolo con la descripción y justificación de otro cambio en los equipos de fabricación, esta vez relacionado con la tableteadora rotatoria utilizada en la etapa de compresión. Estos documentos fueron presentados en idioma inglés. Esta situación permitió señalar que se trata de una solicitud sobre cambios múltiples, la cual todavía está en proceso de revisión y evaluación.

4) Cambios en la formulación

Esta solicitud se refiere al aumento en la cantidad de un excipiente lubricante (estearato de magnesio) en la fórmula de un comprimido, el titular presentó una carta en español con el fundamento técnico del cambio calificándolo como de nivel 1 de acuerdo a los lineamientos SUPAC, por lo que solo declara el cambio ante el ISPCh. Bajo resolución se aprobó el cambio y se solicitó al titular presentar los resultados de un EE a tiempo real (20°C) después de cumplir un año calendario post cambio.

4.2.2 Análisis crítico de la documentación presentada

Respecto de este punto, es necesario mencionar que como no existen instrucciones ni normativas de conocimiento público, se encontró una gran heterogeneidad en la forma y en el contenido de los documentos presentados. Esta situación confirmó la necesidad de desarrollar herramientas para hacer operativa la aplicación del documento técnico denominado MOPRE. En la tabla 3 se muestran las características de la documentación presentada por los solicitantes en los 9 casos descritos anteriormente (se decidió incluir las siguientes características: idioma, traducción, validez, trazabilidad, pertinencia, vigencia y origen del documento).

Tabla 3:

Categorización de la documentación presentada en cuanto a las características consideradas como relevantes para una evaluación exitosa.

Documentos presentados	S	Idioma	Traducción	Validez	Trazabilidad	Pertinencia	Origen del documento
<i>Certificado BPM</i>	S1	Inglés	NO	SI	SI	NO	AR
	S2	Inglés	NO	SI	SI	NO	AR
	S3	Español	N/A	SI	SI	NO	AR
	S4	Español	N/A	SI	SI	NO	AR
	S7	Alemán	SI	SI	SI	SI	AR
<i>CPP</i>	S3	Español	N/A	SI	SI	NO	AR
<i>Análisis de Riesgo</i>	S5	Español	N/A	NO	NO	SI	No se esclarece
	S6	Español	N/A	NO	NO	SI	No se esclarece
<i>Caracterización física API</i>	S1	Inglés	NO	SI	SI	SI	Fabricante
	S2	Inglés	NO	SI	SI	SI	Fabricante
	S3	Inglés	NO	NO	NO	SI	Fabricante
	S4	Español	N/A	SI	SI	SI	Fabricante
<i>Transferencia tecnológica</i>	S6	Español	N/A	SI	SI	SI	No se esclarece
<i>Informe EE</i>	S1	Inglés	NO	NO	NO	SI	No se esclarece
	S2	Inglés	NO	NO	NO	SI	No se esclarece
	S3	Inglés	NO	NO	SI	SI	No se esclarece
	S8	Inglés	NO	SI	SI	SI	Fabricante
<i>Informe PDC</i>	s3	Inglés	NO	NO	SI	SI	No se esclarece
	s8	Inglés	NO	NO	NO	SI	Fabricante
<i>Protocolo VP</i>	S5	Español	N/A	SI	SI	SI	No se esclarece
	S8	Inglés	NO	SI	SI	SI	Fabricante
<i>Informe VP</i>	S5	Español	N/A	SI	SI	SI	Fabricante
	S8	Inglés	NO	SI	SI	SI	No se esclarece

Abreviaturas: S: Solicitud; N/A: No aplica; AR: Autoridad reguladora

Respecto del idioma utilizado para la documentación se encontró que el 59% usó un idioma diferente al español, donde el 92% correspondió al inglés. Esta situación es llamativa puesto que el español quedó en segundo lugar, lo que indicaría que los solicitantes no

tienen aprehensiones respecto de la interpretación o traducción que hará la AR de la información contenida en los documentos cuando estos se presentan en inglés.

El español es la lengua oficial y administrativa de Chile, en ese contexto, los documentos que son presentados ante el ISPCh deben estar escritos en español o debidamente traducidos, en este sentido con relación a la traducción del contenido de la documentación, se encontró que sólo en un caso se realizó (desde el alemán).

No se consideró el apostillado como una característica de la documentación, ya que, desde el 30 de agosto del 2016, mediante el ingreso de Chile al Convenio de la Apostilla, es un requerimiento para la legalización de los documentos públicos para que sean válidos tanto en Chile como en el extranjero (certificado BPM y CPP en este caso). Como ejemplo se puede mencionar que la solicitud 1 (identificada como S1 en la tabla) presentó un certificado vigente del cumplimiento de las BPM, sin embargo, este documento no fue apostillado, por lo que se consideró como un documento no válido y sin pertinencia para la evaluación.

Respecto a la validez del documento se consideró la firma como un indicador de esta característica, ya que ésta tiene por fin asegurar o autenticar la identidad del autor (documentos técnicos) o remitente (presentación administrativa), o como una prueba del consentimiento y de verificación de la integridad y aprobación de la información contenida en un documento (protocolos e informes), y tiene carácter legal. Un documento firmado se considera válido y pertinente (necesaria, obligatoria o complementaria) para la evaluación, sin ella no hay garantía de que el documento es auténtico e íntegro y, por lo tanto, la información no sería fiable. En este sentido el 30% de los documentos analizados no fueron firmados, de manera que, aunque el documento se considere pertinente para la evaluación, no se consideraron para la evaluación. Es por esto que si la documentación hubiese sido firmada el porcentaje de documentación pertinente ascendería de un 30% a un 78%.

Respecto a la trazabilidad de la documentación presentada, se consideró como indicador de esta característica a la fecha de creación o de aprobación del documento, ya que facilita crear una línea cronológica respecto a las modificaciones que se solicitan evaluar, tomando como punto de inicio la fecha de aprobación del análisis de riesgo. Es necesario que la documentación se redacte en torno a la fecha en que se realizó la modificación en el proceso de manufactura, en este sentido algunos documentos deben tener fecha previa a la implementación del cambio, como el que describe el análisis de riesgo y otros deben tener fecha post modificación, como los certificados para el análisis de producto terminado. Cuando un documento no es trazable no es posible categorizarlo como pertinente para la evaluación y por ende no se sabe si ésta es vigente. El 26% de los documentos analizados no incluía fecha alguna (de creación, actualización, de revisión, de aprobación o fecha de caducidad, según correspondiese).

La clara identificación del origen (quien lo creó) de la documentación, le entrega fidelidad y calidad a la información que contiene el documento. Si llegara a existir un problema, obstáculo o dificultad con dicha información y esta no es de origen propio, se dificulta la resolución del conflicto y deja a la vista un inconveniente y falta de control de la documentación. En este sentido, el solicitante debería identificar claramente los documentos redactados por terceros a los cuales les ha comprado un servicio (no debería traspasar la información a un documento con su propio logo). En el Figura 3 se muestra en forma gráfica la relación entre la AR y los regulados (solicitantes) y como estos quedan fuera de la supervisión directa de ella, especialmente cuando se trata de importadores. En el 39% de los documentos analizados, no fue posible esclarecer el origen del documento presentado, lo que finalmente permite concluir que se trata de un documento no fiable y no se consideró como pertinente para la evaluación.

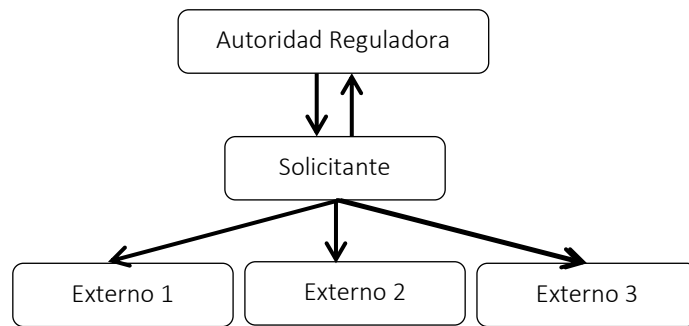


Figura 3: *Correlación de la documentación entregada entre solicitante, fabricante y empresas externas.*

Finalmente, de todas las características discutidas, solo el 35% de los documentos cumplieron con lo necesario para ser considerados pertinentes y de calidad para la evaluación.

4.3 Propuesta de documentación para la presentación y revisión de solicitudes

4.3.1 Documentación necesaria para una buena presentación de solicitud.

Para este propósito se decidió desarrollar dos documentos: un formulario y un instructivo según proponen las GSubP. El primero que sirviese como plataforma de contención de la información para asegurar la continuidad de las características de calidad y el desempeño del producto farmacéutico especificados posteriores a la declaración de EQT y el segundo para indicar a los solicitantes el procedimiento que deben seguir para la completitud del formulario señalado.

1) *Formulario para presentar resultados*

Este formulario denominado FVPP 04 se redactó en formato Word y se estructuró en tres secciones de modo tal que pudiese cubrir los aspectos regulatorios y técnicos, éstas se describen a continuación:

1. Aspectos generales: contiene los siguientes ítems
 - 1.1 Identificación del solicitante
 - 1.2 Información del producto cuyo proceso se está cambiando
 - 1.3 Identificación de la(s) modificación(es) al proceso de manufactura validado
 - 1.4 Identificación de la documentación a presentar incluyendo la fecha de creación/aprobación

2. Aspectos específicos para modificaciones nivel 2 y 3: contiene los siguientes ítems

1. Descripción de la(s) modificación(es)

- 1.1 En los excipientes de la fórmula (composición)
- 1.2 En el sitio de fabricación
- 1.3 En el tamaño de lote
- 1.4 En equipos de manufactura

2. Documentación a presentar

- 2.1 Análisis de riesgo
- 2.2 Informe del cumplimiento de las especificaciones del producto fabricado con las modificaciones al proceso de manufactura
- 2.3 Informe sobre el EE
- 2.4 Informe sobre perfiles de disolución comparativos
- 2.5 Informe sobre estudios de bioequivalencia

3. Información para respaldar cambios o inclusión de fabricante de API.
 1. Identificación de la solicitud y los fabricantes de API
 2. Documentación a presentar
 - 2.1 Análisis de riesgo
 - 2.2 Certificado vigente de calidad del API emitido por el fabricante
 - 2.3 Informe sobre estudio comparativo entre API's
 - 2.4 Informe del cumplimiento de las especificaciones del producto fabricado con las modificaciones al fabricante de API
 - 2.5 Informe sobre perfiles de disolución comparativos
 - 2.6 Informe sobre el EE

En los párrafos siguientes se describe cada una de las secciones señaladas anteriormente.

1. Aspectos generales:

- 1.1 Identificación del solicitante

En la Figura 4 se muestra el diseño desarrollado con ese propósito. Se consideró pertinente hacer una diferencia entre el director técnico (DT) y el nombre del contacto por la rotación que existe en los cargos técnicos y para mantener un control regulatorio en la comunicación.

1. ASPECTOS GENERALES	
<i>Campos obligatorios comunes a todo tipo de cambio</i>	
1.1 IDENTIFICACIÓN DEL SOLICITANTE	
1.1.1. Nombre y dirección del Titular en Chile:	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;"><i>Nombre</i></p> <p style="text-align: center;"><i>dirección ciudad país</i></p> </div>
1.1.2 Nombre del director o asesor técnica:	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;"><i>Nombre Apellido paterno Apellido materno</i></p> </div>
1.1.3 Representante legal:	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;"><i>Nombre Apellido paterno Apellido materno</i></p> </div>
1.1.4 Nombre y correo electrónico del contacto:	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;"><i>Nombre Apellido paterno Apellido materno</i></p> <p style="text-align: center;"><i>Correo electrónico</i></p> </div>

Figura 4: Información respecto a la identificación del solicitante.

1.2 Identificación del producto cuyo proceso se está cambiando y del sitio donde se fabrica

En la Figura 5 se muestra el diseño desarrollado con ese propósito. La inclusión del tipo de liberación del API desde el producto, en esta sección, se debe a que en el documento técnico MOPRE se incluyó cambios para los procesos que dan origen tanto a productos de liberación inmediata como modificada. Para la identificación del tipo de liberación del API es útil consultar la “Guía para la denominación de los productos farmacéuticos en Chile” (disponible en la página web, www.ispch.cl) (8).

1.2 INFORMACIÓN DEL PRODUCTO							
1.2.1 Nombre del producto farmacéutico:	<input type="text"/>						
1.2.2 Número de Registro Sanitario:	<input type="text"/>						
1.2.3 Nombre y dirección del laboratorio farmacéutico de producción:	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><i>Nombre</i></p> <hr/> <p><i>dirección</i> <i>ciudad</i> <i>país</i></p> </div>						
1.2.4 Tipo de liberación del producto:	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">Liberación inmediata <input type="checkbox"/></td> <td style="width: 50%;">Liberación modificada <input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td></td> <td>¿Qué tipo de liberación modificada?</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Extendida <input type="checkbox"/> Retardada</td> </tr> </table>	Liberación inmediata <input type="checkbox"/>	Liberación modificada <input type="checkbox"/>		¿Qué tipo de liberación modificada?		<input type="checkbox"/> Extendida <input type="checkbox"/> Retardada
Liberación inmediata <input type="checkbox"/>	Liberación modificada <input type="checkbox"/>						
	¿Qué tipo de liberación modificada?						
	<input type="checkbox"/> Extendida <input type="checkbox"/> Retardada						

Figura 5: Identificación del producto y del sitio donde se fabrica.

1.3 Identificación de la modificación en relación con el proceso de manufactura validado

En la Figura 6 se señala el contenido del formulario respecto de la identificación de la(s) modificación(es) al proceso de manufactura. Aquí deben identificarse todas las modificaciones realizadas.

1.3 Identificación de la(s) modificación(es) al proceso de manufactura validado: En el caso de haber más de una modificación, identificar todas.			
Tipo de modificación	Identificación	Nivel 2	Nivel 3
En la fórmula (solo excipientes)			
Del tamaño de lote			
En el sitio de fabricación			
En equipos del proceso de manufactura			
Eliminación/inclusión de fabricante principio activo (sin nivel)			
Otro			

Figura 6: Identificación de la modificación al proceso de manufactura validado.

1.4 Identificación de la documentación a presentar

En la figura 7 se muestra la documentación necesaria en forma de tabla, se eligió esta forma con el propósito que sirva como lista de verificación al solicitante, señalando la fecha de creación del documento, la fecha de aprobación del análisis de riesgo debe ser previa a la de los demás documentos señalados en la lista.

1.4 Identificación de la documentación a presentar incluyendo la fecha de creación /aprobación. cuando se trate de un multicambio la documentación a presentar debe corresponder al cambio de mayor nivel.		
Documento y/o estudios	Identificación	Fecha
Análisis de Riesgo		
Informe de cumplimiento de las especificaciones del producto fabricado postcambio		
Informe de estudios de estabilidad (normativa vigente)		
Informe de perfiles de disolución comparativos (si aplica)		
Informe de estudios de bioequivalencia (si aplica)		

Figura 7: Identificación de la documentación a presentar para respaldar la modificación.

2. Aspectos específicos para modificaciones nivel 2 y 3: contiene los siguientes ítems

1. Descripción de la(s) modificación(es)

Esta sección del formulario contiene cuatro puntos para dar cabida a cada uno de los tipos de modificaciones ya descritos.

1.1 En los excipientes de la fórmula (composición)

En la Figura 8 se muestra la tabla que se confeccionó para describir la fórmula del producto, con el propósito de ordenar la información necesaria para poder categorizar el nivel de cambio. Para cambios de formulación es necesario identificar la función del excipiente y la modificación expresada en %p/p respecto de la formulación total. Los cambios en la composición deberán basarse en la formulación aprobada en el RS y no en

cambios en la composición anteriores de nivel 1, por esta razón y con fines comparativos se incorporó el ítem 1.1.A, como se muestra en la Figura 8.

1.1 EN LOS EXCIPIENTES DE LA FORMULA (COMPOSICIÓN)			
1.1.A Resolución que indica la fórmula del producto aprobada con la que se realizó la validación del proceso.			
N° Resolución	Fecha resolución		
1.1. B Fórmula unitaria con la que se realizó la validación.			
Componentes	Función	Cantidad mg	
		TOTAL	
1.1.C Indicar las mejoras al proceso de manufactura que se logran con la modificación			
1.1.D Fórmula unitaria con la modificación			
Componentes	Función	Cantidad mg	Cambio %
			TOTAL

Figura 8: Información necesaria para describir las modificaciones en la composición de la fórmula.

1.2 En el sitio de fabricación

En la Figura 9 se muestra la tabla que se creó con el propósito que el titular indique la ubicación del sitio de fabricación aprobado en el RS y la del nuevo sitio, indicando cual es la relación física entre ellos, de esta forma puede lograr la categorización del nivel del cambio.

1.2 EN EL SITIO DE FABRICACIÓN			
Ubicación del establecimiento indicado en el Registro Sanitario	<i>Dirección</i>	<i>ciudad</i>	<i>país</i>
Ubicación nuevo establecimiento indicado	<i>Dirección</i>	<i>ciudad</i>	<i>país</i>
1.2.A Indique relación entre los sitios de fabricación			
<input type="checkbox"/> Sitio dentro de un área colindante o cuadras urbanas adyacentes.			
<input type="checkbox"/> Sitio a otro edificio en otra ciudad u otro país.			

Figura 9: Información necesaria para la descripción del cambio en el sitio de fabricación y ubicación del sitio.

1.3 En el tamaño de lote

En la Figura 10 se muestra la tabla confeccionada con el objetivo de que se describa el cambio del tamaño de lote. El escalamiento por sobre 10 veces en el tamaño de lote validado corresponde a una categorización de nivel 2, por lo que la descripción se esclarece identificando la relación entre el tamaño de lote validado y el tamaño de lote escalado.

1.3 EN EL TAMAÑO DEL LOTE Cambio Nivel 2.	
Tamaño lote original	
Tamaño lote modificado	
Relación entre tamaños de lote 10, 100 u otro	

Figura 10: Información necesaria para la descripción del cambio en el tamaño de lote.

1.4 En equipos de manufactura

En la Figura 11 se muestra la tabla elaborada, la que permite determinar el nivel de la modificación a través de características del equipo como la identificación de la clase referida al mecanismo operativo (cómo funciona) y la subclase o geometría (cuando aplique).

1.4 EN EQUIPOS DEL PROCESO DE MANUFACTURA VALIDADO		
Detalle de cambio de equipos (Repita la tabla de acuerdo al número de equipos de la línea a modificar)		
	Equipo original	Equipo nuevo
Nombre del equipo		
Clase		
Subclase		
Operación unitaria		
Capacidad		
Código de Informe de calificación de operación (OQ)		
Fecha de aprobación del Informe***		
Periodo de vigencia del Informe		
Fecha de mantención y/o calibración		

***efectuada previamente a la producción de manufactura post-cambio

Figura 11: Información necesaria para la descripción del cambio en equipos de manufactura y requerimientos considerados como pre-requisitos para la validación.

2. Documentación a presentar

2.1 Análisis de riesgo

En la Figura 12 se muestran la tabla donde deben describirse elementos del análisis de riesgo realizado para determinar la criticidad de la modificación en el proceso de fabricación. Esta tabla se creó tomando en consideración la guía Q9: "Quality Risk Management" del International Conference on Harmonization (ICH).

2.1 Análisis de Riesgo	
Codificación del documento	
Etapas críticas	Características de calidad involucrado

Figura 12: Información requerida respecto al análisis de riesgo

2.2 Informe del cumplimiento de las especificaciones del producto fabricado con las modificaciones al proceso de manufactura

En la Figura 13 se muestra la tabla desarrollada para proporcionar la información de los resultados obtenidos durante la evaluación de las especificaciones del producto, se decidió utilizar la denominación de informe y no la de certificado de análisis de producto terminado para hacer la diferencia regulatoria en el estatus del producto en el caso de los cambios de nivel 3. Esta tabla debe repetirse tantas veces como sea necesario de acuerdo al número de lotes fabricados, el cuál debe ser consistente con los empleados en los EE.

<u>2.2 Informe del cumplimiento de las especificaciones del producto del (los) lote(s) fabricado post-modificación.</u>			
2.2.A Resolución vigente de especificaciones de producto terminado			
N° Resolución	Fecha emisión		
2.2.B Información del documento, del lote analizado y del cumplimiento.			
Identificación del documento			
Identificación del organismo emisor			
Identificación de lote			
Tamaño de lote			
Fecha de fabricación del lote			
Producto cumple con las especificaciones aprobadas en el Registro sanitario	si		no
*Si no cumple indicar; 1. Referencia de solicitud de modificación analítica			

Figura 13: Información respecto del cumplimiento de las especificaciones del producto post cambio

2.3 Informe sobre el estudio de estabilidad

En la Figura 14 se muestra la tabla creada en función de lo que se solicita en la NT 129. En esta sección el titular debe completar la codificación de los lotes sometidos al EE, y su respectiva fecha de fabricación, de modo de permitir trazabilidad respecto del cambio.

Cada producto cuenta con un periodo de eficacia aprobada en el RS; cuando se realizan modificaciones al proceso de manufactura es importante que el producto cumpla con este periodo.

2.3 Estudio de estabilidad (Completar la siguiente tabla, además debe adjuntar documentación del estudio según normativa vigente, relacionar con el documento técnico MOPRE).

2.3.A Resolución que indica el periodo de eficacia

N° Resolución	Fecha resolución	Período de eficacia autorizado

2.3.B Información respecto al estudio de estabilidad realizado

N° LOTE	Fecha Fabricación	Condiciones del estudio (temperatura, humedad, otras condiciones) margen de tolerancia	Tiempos de muestreo

2.3.C Resultado de la evaluación de la estabilidad

Los resultados del estudio de estabilidad muestran que el tiempo estimado de vida útil del producto fabricado con el proceso con la modificación es igual al autorizado en el registro sanitario	Si	No

Figura 14: Información respecto al estudio de estabilidad

2.4 Informe sobre perfiles de disolución comparativos

En la Figura 15 se muestra una tabla con la información necesaria para respaldar la modificación en cuanto a la disolución de la FF generada con el proceso modificado en relación con el original. Para mantener la homogeneidad de los procesos de la AR el informe con los resultados debe seguir en su estructura los lineamientos de lo señalado en el formulario denominado B10F 07 (disponible en la página electrónica www.ispch.cl). En ese contexto la información necesaria en este ítem se relaciona con la descripción de las condiciones del estudio (calificación del equipo disolutor y del utilizado para la cuantificación). Se denominan de la A-G las condiciones propuestas para realizar los PDC propuestos por la MOPRE.

2.4.A Información previa requerida para la realización del estudio de un ensayo de disolución		
Calificación de equipo DISOLUTOR	N° Protocolo/reporte	Fecha calificación
Calificación de equipo CUANTIFICADOR	N° Protocolo/reporte	Fecha calificación
Validación metodología Analítica	Código documento	Fecha de aprobación

Importante: Adjuntar documentación que respalde dicha información.

Identifique el tipo de ensayo realizado

<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> G
Q						
Medio de disolución						
Volumen del medio						
Aparato						
RPM						
Temperatura						
Tiempos de muestreo						
N° serie de Lote antes del cambio						
N° serie de Lote posterior al cambio						
Factor de similitud f2 (50-100)						
Factor de diferencia f1 (0-15)						

Figura 15: Información respecto al estudio de perfiles de disolución comparativa.

2.5 Informe sobre estudios de bioequivalencia

Respecto a los estudios de bioequivalencia no se consideró pertinente generar una tabla con el fin de organizar la información, ya que para la presentación de estos resultados se debe seguir las instrucciones del formulario BIOF 03 (disponible en la página electrónica www.ispch.cl). Es necesario señalar que el propósito de estudiar el impacto de las modificaciones es evitar un nuevo registro con el consiguiente nuevo estudio de biodisponibilidad.

3. Información para respaldar cambios o inclusión de fabricante de API.

Esta sección tiene como propósito que el solicitante pueda identificar y presentar los antecedentes necesarios para cambiar o incluir un fabricante de API, distinto al identificado en el registro sanitario.

1. Identificación de la solicitud y los fabricantes de API

En la Figura 16 se muestra la caracterización de la solicitud, seleccionando si se realizará inclusión, cambio o cancelación parcial y luego la identificación del nombre y dirección del o los fabricante(s) de API.

3. INFORMACIÓN PARA RESPALDAR CAMBIOS O INCLUSIÓN DE FABRICANTE DE PRINCIPIO ACTIVO	
1. IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD	
<input type="checkbox"/>	1.1 INCLUSIÓN (Se mantienen todos los fabricantes anteriormente autorizados)
<input type="checkbox"/>	1.2 CAMBIO (Se eliminan o se dejan sin efecto todos los fabricantes anteriormente autorizados.)
<input type="checkbox"/>	1.3 CANCELACIÓN PARCIAL (Se elimina solo parte de los fabricantes anteriormente autorizados.)
2. IDENTIFICACIÓN DE LOS FABRICANTES DE PRINCIPIO ACTIVO	
2.-a Fabricantes de principio activo autorizados en el registro sanitario. (Nombrar todos)	
NOMBRE Y UBICACIÓN:	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><i>Nombre</i></p> <p><i>Dirección ciudad país</i></p> </div>
2.-b Fabricante de principio activo a eliminar (si aplica, nombrar todos los que se eliminan)	
NOMBRE Y UBICACIÓN	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><i>Nombre</i></p> <p><i>Dirección ciudad país</i></p> </div>
2.-c Fabricante de principio activo a nuevo (si aplica)	
NOMBRE Y UBICACIÓN	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><i>Nombre</i></p> <p><i>Dirección ciudad país</i></p> </div>

Figura 16: Información respecto a la identificación de la solicitud y los fabricantes de API

2. Documentación a presentar

Para el análisis de riesgo, el informe de cumplimiento de las especificaciones del producto fabricado con las modificaciones, el informe sobre PDC y el informe de EE se decidió utilizar los mismos formatos antes descritos en la sección *Documentación necesaria para sustentar los cambios nivel 2 y 3* con las adaptaciones correspondientes.

2.1 Certificado vigente de calidad del principio activo emitido por el fabricante

En la Figura 17 se muestra la tabla que se creó con la información pertinente respecto al certificado de calidad del API, identificando fabricante, fecha del análisis, número de lote a modo de trazar la información respecto a la solicitud.

3.2 <u>Certificado vigente de Calidad del principio activo emitido por el fabricante</u>	
Identificación del Fabricante del principio activo	
<i>Nombre</i>	<i>País</i>
N° certificado	
Dirección de la planta	
Fecha certificado de análisis	
N° Lote	
Fecha de fabricación	

Figura 17: Información respecto al certificado de calidad del API.

2.2 Estudio comparativo entre principios activos

En la Figura 18 se muestra la tabla para la presentación del estudio comparativo entre los API's, informando las características físicas del API y el cumplimiento comparativo entre el fabricante propuesto y el aprobado en el RS.

3.3 Estudio entre principios activos, estudio que comprende las características de ambos activos.
(Completar la siguiente tabla con la información requerida, además debe adjuntar la documentación que avale dicha información).

Nota: tabla a modo de ejemplo, este debe comprender las características propias del principio activo.

Características	Especificación	Fabricante Actual	Fabricante Nuevo
Tamaño de partícula			
Estado Cristalino			
Solubilidad			
Densidad de consolidación			
Sustancias relacionadas			
Otro			

Figura 18: Información respecto a los estudios comparativos entre API's.

2) Instructivo para completar el formulario FVPP 04

El propósito de este instructivo es guiar al solicitante para que pueda completar el formulario FVPP 04 con éxito. No se explicará el contenido de este ya que la construcción de este nace del desarrollo del formulario como se ha detallado en el punto 1) titulado como formulario.

4.3.2 Documentación necesaria para una buena evaluación

Para este propósito se decidió desarrollar tres documentos, según lo propuesto por las GRevP: un informe de admisibilidad para las solicitudes, un informe de evaluación de los resultados presentados en la solicitud (mediante el FVPP-04) y un instructivo técnico para los evaluadores respecto de las modificaciones post-registro al proceso de manufactura validado. El informe de admisibilidad se consideró como una herramienta práctica de gestión de calidad y uno de sus propósitos es mitigar los posibles errores en la presentación de antecedentes. El informe de evaluación de resultados sirve para verter la opinión del evaluador respecto de la información relevante de cada ítem del formulario FVPP 04 y el instructivo técnico sirve para indicar a los evaluadores el procedimiento que deben seguir respecto a la evaluación de este tipo de trámite.

1) Listado de verificación para la completitud de acuerdo al formulario FVPP 04

La completitud consiste en la revisión de la documentación necesaria para la evaluación. Para esta actividad se creó un documento en formato Word denominado “Listado de verificación” diseñado de acuerdo al formulario F-VPP 04 y que debe ser completado por el evaluador de acuerdo a la presencia/ausencia de un determinado requerimiento. Documentos similares han demostrado ser muy útiles en la disminución de los tiempos de respuesta. Como se muestra en la Figura 19, en el primer punto se debe indicar si el solicitante envía el formulario F-VPP 04 y si cuenta con la firma del DT como requisito fundamental, luego esta lista se divide en cuatro ítems manteniendo la estructura del formulario FVPP 04 (aspectos generales, aspecto específicos para la modificaciones de nivel 2 y 3, cambio o ampliación de fabricante de API), cada uno está compuesto a su vez por una serie de preguntas, evaluándose el cumplimiento o no (si/no) de estas pudiéndose indicar alguna observación cuando no se cumple con lo requerido, por último se debe indicar el nombre del revisor, fecha de revisión y dejar constancia de la documentación a solicitar. El procedimiento de completitud es regulatorio, de manera que, si la información ingresada no cumple con los requisitos solicitados, se solicitan los antecedentes a través de un oficio ordinario, una vez recibidos los antecedentes faltantes, el evaluador debe realizar un segundo informe para decretar el cumplimiento de esta actividad, de lo contrario se emite una resolución de no ha lugar. Para las modificaciones se postula la misma figura.

Presentación de F-VPP 04	SI	NO
Formulario cuenta con todos sus campos completos		
Formulario cuenta con firma de responsabilidad del Director Técnico		

Figura 19: Información respecto a la presentación del formulario FVPP 04

2) Informe de evaluación de resultados respecto a lo solicitado en el FVPP 04

Este informe de evaluación se construyó en formato Word®, luego de lo cual se debería modificar a lenguaje compatible con la plataforma GICONA, con el fin de que el evaluador pueda indicar los resultados de su análisis respecto a los aspectos regulatorios y técnicos presentados en el formulario FVPP 04.

El informe se divide en tres secciones al igual que el formulario FVPP 04, aspectos generales, aspectos específicos para modificaciones de nivel 2 y 3 e información para respaldar cambio o inclusión de fabricante de API.

Es importante que en este informe se vierta la información necesaria para que cuando surja alguna consulta, éste sea capaz de entregar lo relevante de la evaluación y generar una actualización en la base de datos respecto al proceso de manufactura validado.

En la Figura 20 se muestran los aspectos administrativos o generales que se deben verter en el informe de manera que ayuden a gestionar la información respecto a la solicitud. En esta sección se identifica al titular (quien será finalmente el que deberá cumplir con el veredicto de la evaluación), al producto que se quiere evaluar (permite trazar información durante y después de la evaluación) y al evaluador quien será el responsable de las conclusiones y del veredicto final (aprobar/rechazar las modificaciones). Se incluyó en este ítem además, el número de referencia otorgado por el sistema interno de ANAMED, que servirá de herramienta para encontrar la información que fue presentada por el titular al momento de hacer la solicitud. Es importante que se registre la fecha de ingreso y de aprobación de la solicitud para hacer referencia al cumplimiento de la normativa, en donde el DS 3/10 dice que el Instituto dará o no lugar, mediante resolución fundada, a las solicitudes de modificación de registro en un plazo no superior a tres meses contados desde la fecha de presentación de la solicitud. La fecha de los oficios emitidos durante la

evaluación, si es que aplica, permite hacer seguimiento si cumple o no el periodo permitido por la normativa, un plazo no inferior a diez ni superior a treinta días hábiles (DS 3/10 Art. 66°). El número del registro sanitario permite trazar las evaluaciones previas o llegar a la base de datos donde se encuentra la información con la que se registró el producto, es importante destacar que la condición del RS (vigente/suspendido), no es una condición limitante para la evaluación. En la última parte se solicita al evaluador identificar todas las modificaciones señalando el tipo y nivel de cambio. Debe existir consistencia entre la opinión del evaluador y la información entregada por el solicitante al momento de calificar la modificación en el FVPP-04.

INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN PARA MODIFICACIONES POST-REGISTRO (I-MOPRE)		
Referencia de la solicitud	:	
Fecha de ingreso solicitud	:	
Fecha de asignación	:	
Fecha de aprobación de informe	:	
Fecha de oficios	:	
Profesional evaluador	:	
Producto en estudio	:	
Registro Sanitario	:	
Titular	:	
Tipo y nivel de cambio	:	

Figura 20: Información respecto a los aspectos generales de la solicitud de evaluación

La sección dos del informe de evaluación cumple la función de actualizar la base de datos respecto al proceso de manufactura validado describiendo las modificaciones. Se crearon cuatro puntos según las modificaciones establecidas en la MOPRE (modificación en los excipientes de la fórmula, en el sitio de fabricación, en el tamaño de lote y en equipos de manufactura), de modo que el evaluador pueda describir los cambios descritos por el titular y evaluar la documentación específica para cada modificación.

La Figura 21 muestra el formato que se creó para describir las modificaciones en los excipientes de la fórmula (composición) de nivel 2 y 3. En la primera pregunta se solicita identificar el excipiente que el titular desea aumentar, disminuir, eliminar o agregar. La categorización del nivel va a depender de la funcionalidad del excipiente y del porcentaje de cambio, en este sentido el evaluador debe responder en la pregunta número dos si la función del excipiente declarada en el FVPP 04 con la aprobada en RS es la misma. Para la pregunta tres el evaluador debe realizar el cálculo de la modificación expresada en %p/p respecto de la formulación total identificando si la categorización del nivel declarada por el titular cumple con lo planteado en la MOPRE. Se decidió agregar la pregunta cinco en esta sección, ya que se cumple solo si se agrega un nuevo excipiente, el evaluador debe responder si el titular adjunta el certificado de calidad señalando su vigencia (fecha, identificación del documento, empresa que lo emite) y si la materia prima a evaluar cumple con las características de calidad.

ASPECTOS ESPECÍFICOS PARA MODIFICACIONES NIVEL 2 Y 3		
Descripción de modificaciones		
En los excipientes de la fórmula		
1.	¿Qué excipiente aumenta, disminuye o agrega?	
2.	¿La función del excipiente declarada en el FVPP 04 es la misma aprobada en el RS?	
3.	¿El porcentaje de cambio y la sumatoria aditiva total se encuentra bien calculado dando una correcta categorización del nivel?	

Figura 21: Descripción y documentación solicitada específica para el cambio de excipientes en la fórmula.

En la Figura 22 se muestra el ítem para describir la modificación respecto al sitio de fabricación, en la pregunta cinco el evaluador debe responder si la ubicación del sitio de fabricación ha cambiado dilucidando a que categoría de nivel corresponde. En este caso el titular debe demostrar que la modificación en el sitio de fabricación no altera el desempeño del producto, por lo que en la pregunta seis el evaluador debe responder si se ocupan los mismos equipos y se mantiene el tamaño de lote, en este sentido el evaluador

es el que debe decidir si es necesario solicitar más antecedentes que respalden el control de la variabilidad.

En el sitio de fabricación	
5.	¿Cambia la dirección del sitio de fabricación? Si la cambia ¿cuál es la nueva dirección?
6.	¿Utiliza los mismos equipos, tamaño de lote?

Figura 22: Descripción y requisitos para el cumplimiento del cambio de sitio de fabricación.

En la Figura 23 se muestran las preguntas que describe la modificación en el tamaño de lote. El evaluador debe identificar el lote original y el lote modificado para determinar la magnitud del escalamiento realizado (pregunta 7) y si este cumple con la categorización del nivel declarado en el FVPP 04 (pregunta 8). Al igual que en la modificación del sitio de fabricación, el evaluador debe tener la convicción que los equipos de fabricación son los mismos en cuanto a clase y subclase, que se utiliza la misma formulación y, que el procedimiento de manufactura utilizado sea el mismo que el del procedimiento original. El evaluador debe decidir si es necesario solicitar más antecedentes.

En el tamaño de lote (aumento o disminución de un lote post-validación)	
7.	¿Cuál es el tamaño de lote original? ¿Cuál es el tamaño de lote escalado?
8.	¿El lote escalado corresponde al nivel categorizado?
9.	¿Se mantiene sin cambios en equipos, formulación?

Figura 23: Descripción y requisitos del cumplimiento en modificaciones del tamaño de lote

En la Figura 24 se muestra el punto para describir las modificaciones en equipos de manufactura. En la pregunta 10 el evaluador debe identificar cual o cuales son los equipos originales y los equipos nuevos. La pregunta 11 corresponde a la categorización propiamente tal del nivel, donde el evaluador debe señalar la clase y subclase de los equipos originales y nuevos. Con el espíritu de que se mantenga el estado validado, se solicitan antecedentes que cumplan con los prerrequisitos de la validación considerados dentro de los ocho niveles de evaluación de una validación de procesos de manufactura. Es

por esto que en la pregunta 12, el evaluador debe responder con la codificación del documento que avala la calificación de equipos y la fecha de realización demostrando si la vigencia del documento, respecto al análisis propiamente tal de la calificación se considera que la aptitud del evaluador es suficiente, respondiendo si cumple o no con este requisito.

En equipos de manufactura					
10.	¿Qué equipo(s) cambia?	Nombre del equipo original		Nombre del equipo nuevo	
		1.		1.	
		2.		2.	
11.	¿Cuál(es) es (son) la(s) clase(s) y subclase(s) del (los) equipo(s) original(es) y el (los) nuevo(s)?	1.			
		Clase			
		Subclase			
		2.			
		Clase			
		Subclase			
12.	¿El o los equipos cambiados se encuentran calificados?				

Figura 24: Descripción y requisitos del cumplimiento en modificaciones de equipos de manufactura

En la Figura 25 se muestra la sección donde se verterá la información respecto a la evaluación propiamente tal en donde el evaluador deberá responder en la pregunta 13 si se presenta o no el análisis de riesgo y si este documento es vigente o no señalando la codificación del documento. Este análisis de riesgo marcará la pauta de inicio para crear una línea de tiempo respecto al inicio del proceso que implica realizar la modificación, es por esto que es necesario indicar la fecha de aprobación del documento. Se decidió incluir la pregunta 14 respecto a que herramienta fue la utilizada para realizar el análisis de riesgo, pero esta pregunta no tiene ninguna condición regulatoria o técnica, sino más bien cumple la función de indicador o finalmente como una retroalimentación para el evaluador. La ICH Q9 dice que el volumen de documentación, el nivel de esfuerzo y de detalle se relaciona con el nivel de riesgo para la calidad, en este sentido se creó pregunta 15 donde el evaluador deberá responder bajo sus aptitudes si la evaluación de riesgos abarca correctamente la categorización del nivel declarada por el solicitante.

Documentación necesaria para sustentar los cambios nivel 2 y 3	
Análisis de riesgo	
13.	¿Presenta análisis de riesgo? ¿El documento es vigente?
14.	¿Qué metodología de análisis realiza?
15.	¿Abarca correctamente la categorización del nivel declarada por el solicitante?

Figura 25: Información respecto a la evaluación del resultado del análisis de riesgo.

En la Figura 26 se muestran las preguntas que el evaluador debe responder respecto al Informe de cumplimiento de las especificaciones del producto fabricado con el (los) lote(s) post- modificación. Este informe se basa en el análisis de pruebas que se encuentran aprobadas en el RS, las EPT, por lo que el evaluador luego de identificar las EPT vigentes según lo declarado por el titular debe señalar en la pregunta 17 si en este informe se presentan los resultados que corresponden a los análisis y parámetros aprobados. Se espera que el titular presente un informe por cada lote fabricado siendo consistente con los lotes solicitados para el EE según tipo y nivel de modificación, en este sentido el evaluador deberá responder la pregunta 18 señalando la codificación de los lotes analizados, la fecha de fabricación y tamaño de lote de estos.

Informe del cumplimiento de la especificaciones del producto fabricado con el (los) lote(s) post- modificación	
16.	¿Presenta el informe de cumplimiento de las especificaciones? ¿El documento es vigente?
17.	¿Cumple con las EPT aprobadas en la resolución vigente?
18.	¿La cantidad de lotes analizados son consistentes con los empleados en los estudios de estabilidad?

Figura 26: Información respecto a la evaluación del resultado del cumplimiento de las especificaciones del producto fabricado con los lotes post modificación

En la Figura 27 se muestran las preguntas respecto al EE. Es importante que el evaluador se forme la opinión que el EE haya sido realizado bajo los lineamientos de la normativa vigente señalándolo en la pregunta 20. Para facilitar la respuesta de la pregunta 21 se generaron cuatro Tablas (4, 5, 6 y 7) con información respecto del número de lotes para

avalar cada tipo y nivel de modificación, estas se incluyeron en el instructivo respectivo. Una vez que ha indicado si corresponde o no, debe señalar la codificación de los lotes incubados y la fecha de fabricación de estos. Respecto a la pregunta 22 el evaluador debe responder si los resultados entregados logran estimar que el periodo de eficacia sigue siendo el mismo que el aprobado en el RS.

Estudio de estabilidad	
10.	¿Presenta estudio de estabilidad? ¿La documentación está vigente?
11.	¿El estudio de estabilidad se realiza bajo los lineamientos de la norma técnica vigente
12.	Identifique la codificación del lote incubado Tamaño de lote incubado Fecha de fabricación
13.	¿Los resultados presentados muestran que el tiempo estimado de vida útil del producto fabricado con el proceso con la modificación es igual al autorizado en el registro sanitario?

Figura 27: Información respecto a la evaluación del estudio de estabilidad

Tabla 4:

Número de lotes a incubar para el estudio de estabilidad a fin de avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones del tamaño de lote, sitio de fabricación y equipos, para cambios de nivel 2.

Tipo de liberación Farmacéutica		Inmediata	Modificada	
			Extendida	Retardada
Tipo de modificación	En el tamaño de lote	*1 Lote industrial con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *3 lotes industriales para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	
	En el sitio de fabricación	*1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	*1 Lote industrial con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	
	En equipos de manufactura	*1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real *3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses		

Tabla 5:

Número de lotes a incubar para el estudio de estabilidad para avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones de excipientes en la fórmula, para cambios de nivel 2.

Cambios en la formulación- corresponde a disminuir, aumentar excipientes					
Tipo de liberación Farmacéutica	Inmediata		*1 Lote industrial con formulación cambiada, un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real		
	Modificada			Extendida	Retardada
		No controla la liberación del API		*1 Lote industrial con formulación cambiada, un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	
		Controla la liberación del API	Margen terapéutico estrecho	*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	
Margen terapéutico NO estrecho	*1 Lote industrial con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real				

Tabla 6

Número de lotes a incubar para el estudio de estabilidad para avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones del tamaño de lote, sitio de fabricación y equipos, para cambios de nivel 3.

Tipo de liberación Farmacéutica	Inmediata	Modificada	
		Extendida	Retardada
Modificación en el sitio de fabricación	*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *3 lotes industriales para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	

Tabla 7

Número de lotes a incubar para el estudio de estabilidad para avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones de excipientes en la fórmula, para cambios de nivel 3.

Cambios en la formulación- corresponde a disminuir, aumentar excipientes					
Tipo de liberación Farmacéutica	Inmediata		*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real		
	Modificada			Extendida	Retardada
		No controla la liberación del API		*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	
		Controla la liberación del API		*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *3 lotes industriales para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	

En la Figura 28 se muestra la pregunta 23 y 24 que corresponden al estudio comparativo de perfiles de disolución y estudios de BE respectivamente, la evaluación de estos estudios corresponde a otra sección del subdepartamento, donde en este caso el evaluador deberá completar las preguntas identificando el número y fecha de aprobación de dicha evaluación, por parte de la sección de Biofarmacia.

Perfiles de disolución comparativa (PDC)			
23.	Evaluación por parte de la sección de Biofarmacia (Biof- 7)	N° de informe	:
		Fecha de aprobación	:
Estudio de bioequivalencia			
24.	Evaluación por parte de la sección de Biofarmacia (Biof- 3)	N° de informe	:
		Fecha de aprobación	:

Figura 28: Información respecto a la evaluación del estudio comparativo de perfiles de disolución y estudios de bioequivalencia.

En la Figura 29 se muestra la tercera sección, de este informe, que corresponde a los resultados del trabajo del evaluador en el análisis de la Información proporcionada por el solicitante para respaldar cambios o inclusión de un fabricante de API alternativo al utilizado en el proceso de fabricación validado y con cuyos productos se realizó el estudio farmacocinético para que el producto obtuviese la condición de EQT. En la primera parte el evaluador debe identificar a los fabricantes de API que se quieren agregar o eliminar (si aplica) y a los que se encuentran aprobados en el RS. Esta es una manera de sistematizar la evaluación.

Información para respaldar cambio o inclusión de fabricante de materias primas	
1.	Fabricantes autorizados en el RS Nombre y dirección
2.	Fabricante de API a eliminar (si aplica) Nombre y dirección
3.	Fabricante de API nuevo Nombre y dirección

Figura 29: Identificación de los fabricantes del API en el informe de evaluación.

La segunda parte de esta sección corresponde a la evaluación de antecedentes propiamente tal. Para poder sustentar las modificaciones de fabricante de API, en el formulario FVPP 04, se propone la presentación de la siguiente documentación: análisis de riesgo, certificado vigente de calidad del API emitido por el fabricante, informe con el análisis comparativo de las características físicas del API original y del que se propone incluir, informe de cumplimiento de las especificaciones del producto fabricado con el nuevo fabricante de API, informe con los PDC e informe con el EE. En las figuras 28 y 29 se muestran las tablas desarrolladas para que el evaluador pueda entregar su opinión respecto del certificado de calidad del API y del estudio comparativo con la caracterización física de los APIs en cuestión.

En la Figura 30 se muestra las preguntas respecto al documento *Certificado vigente de calidad del API emitido por el fabricante*. Anteriormente, en la pregunta 15 el evaluador debe señalar los aspectos que le entregan vigencia al documento (codificación del documento, fecha de análisis, identificación del lote analizado, nombre y dirección del fabricante). Este certificado entrega características de calidad del producto analizado, por lo que el evaluador debe ser capaz de discernir si los resultados son comparables con las características de calidad declaradas por el fabricante de API aprobado en el RS, señalando en la pregunta 16 si cumple o no esta condición.

Certificado de calidad del API	
15.	¿Presenta certificado de calidad del API emitido por el fabricante? ¿El documento es vigente?
16.	¿Los análisis presentados en este certificado son comparables con los análisis del fabricante de principio activo aprobados en el RS?

Figura 30: Información respecto a la evaluación del certificado de calidad del API.

En la Figura 31 se muestran las preguntas para evaluar el estudio comparativo entre API's, en donde el evaluador después de analizar el documento presentado debe indicar las características físicas del API y el cumplimiento comparativo entre el fabricante propuesto y el aprobado en el RS.

Caracterización física comparativa entre API aprobado y API propuesto	
17.	¿Las características físicas son comparables entre el fabricante propuesto y el aprobado en el RS?
18.	Polimorfismo (a través de RX, DSC)
19.	Tamaño de partícula (por SEM, tamices, LLD, potencial zeta)

Figura 31 Información respecto a la evaluación del estudio comparativo entre fabricantes de API y de sus características físicas.

3) Instructivo técnico

La SVTPP cuenta con un instructivo técnico (IT) denominado "Evaluación de los resultados para la acreditación de la validación del proceso productivo y actividades relacionadas", este es un documento interno que permite la visualización en su totalidad del procedimiento diseñado por la AR para el propósito señalado en el título. En el ANEXO 5 se presenta el contenido de ese documento. En el punto 3.7 se sitúan las instrucciones para las actividades relacionadas con las modificaciones post-registro, como se muestra en la Figura 32. Estas indicaciones fueron redactadas en forma muy general cuando se elaboró el documento, por esa razón se decidió trabajar sobre ese contenido e incorporar indicaciones tomando como bases el IVPP propuesto en el capítulo anterior, de manera

que los evaluadores tuviesen lineamientos claros que sirviesen tanto para la capacitación como para la resolución de dudas.

3.7 Evaluación de cambios post acreditación de la validación

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.7.1	Inicia la evaluación de los antecedentes presentados de acuerdo a la fecha de ingreso de cada solicitud.	Profesional evaluador
3.7.2	Genera un informe de validación de procesos IVPP, en sistema GICONA. El IVPP contiene el siguiente código: F-XXXX-VD-01	Profesional evaluador
3.7.3	Evalúa la completitud de todos los antecedentes presentados por el titular o solicitante. Envía una solicitud de antecedentes, Oficio, generado de acuerdo al punto 3.8 de este instructivo, si los antecedentes presentados NO están completos. Genera una resolución de Término Probatorio, de acuerdo al punto 3.9 de este instructivo, si de la evaluación de los antecedentes se presenta alguna situación controversial.	Profesional evaluador
3.7.4	Evalúa todos los antecedentes presentados de acuerdo a 3.3.3 Completar el informe IVPP.	Profesional evaluador
3.7.5	Agrega en las observaciones la frase descrita en 3.3.4	Profesional evaluador
3.7.6	Marca si el producto queda sujeto a ser incluido en plan anual de fiscalización.	Profesional evaluador
3.7.7	Finaliza el IVPP en la condición de "aprobado" si cuenta con todos los antecedentes conformes y en la condición de "rechazo" si los antecedentes no son suficientes para dar sustento al nivel de cambio realizado.	Profesional evaluador
3.7.8	Procede de acuerdo a 3.3.7	Profesional evaluador
3.7.9	Procede de acuerdo a 3.3.8	Jefe de Sección

Figura 32: Contenido del instructivo de la SVTP respecto de las actividades a seguir para la evaluación de una solicitud de modificaciones al proceso de fabricación post-registro.

En la Figura 33 se muestra la misma tabla 3.7 del IT, con las instrucciones propuestas en color rojo. Se consideró pertinente incluir un listado de prioridad para la evaluación, en primer lugar, se posicionó a las razones sanitarias, luego las modificaciones de nivel dos y como tercera prioridad la fecha de ingreso de la solicitud.

3.7 Evaluación de modificaciones post acreditación de la validación

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.7.1	Inicia la evaluación de acuerdo a la prioridad que tenga cada solicitud. Los criterios para la priorización son: 1.-Prioridad sanitaria, esta será avisada por el jefe de sección. 2.-Cambios de nivel 2 3.- De acuerdo a la fecha de ingreso de cada solicitud.	Profesional evaluador
3.7.2	Genera un informe de modificaciones, en sistema GICONA. El IE-MOPRE contiene el siguiente código: F-XXXX-VD-01	Profesional evaluador
3.7.3	Evalúa la completitud de todos los antecedentes presentados por el titular o solicitante. Envía una solicitud de antecedentes, Oficio, generado de acuerdo al punto 3.8 de este instructivo, si los antecedentes presentados NO están completos. Genera una resolución de Término Probatorio, de acuerdo al punto 3.9 de este instructivo, si de la evaluación de los antecedentes se presenta alguna situación controversial.	Profesional evaluador
3.7.4	Evalúa todos los antecedentes presentados de acuerdo a 3.3.3 Completar el informe IE-MOPRE. (Ver ANEXO Ax-001-IT-431.00-001)	Profesional evaluador
3.7.5	Agrega en las observaciones la frase descrita en 3.3.4	Profesional evaluador
3.7.6	Marca si el producto queda sujeto a ser incluido en plan anual de fiscalización.	Profesional evaluador
3.7.7	Finaliza el IE-MOPRE en la condición de "aprobado" si cuenta con todos los antecedentes conformes y en la condición de "rechazo" si los antecedentes no son suficientes para dar sustento al nivel de cambio realizado.	Profesional evaluador
3.7.8	Procede de acuerdo a 3.3.7	Profesional evaluador
3.7.9	Procede de acuerdo a 3.3.8	Jefe de Sección

Figura 33: modificaciones propuestas para el punto 3.7 del instructivo técnico.

Para considerar esta propuesta válida para la ANAMED es necesario que pase por el proceso de oficialización.

Se consideró útil generar un anexo al informe técnico, en donde se resumiera el número de lotes solicitados según tipo y nivel de cambio, para que apoye al evaluador al responder la pregunta 25 del Informe de evaluación de resultados respecto a lo solicitado en el FVPP 04. Sin embargo, aunque la evaluación de los PDC se realizará en la sección de biofarmacia, se incluyen además tablas resúmenes según tipo y nivel de cambio.

5. CONCLUSIONES

1. Dentro de la normativa chilena no fue posible encontrar una base regulatoria para avalar cada uno de los tipos de modificaciones que contiene la MOPRE. Para la modificación tanto del fabricante de API como de los excipientes de la fórmula se estableció una base regulatoria directa la que se encontró en el DS 3/10. Las modificaciones relacionadas con el tamaño de lote y con los equipos de manufactura no aparecen mencionadas explícitamente en la regulación consultada, de manera que tienen una base regulatoria indirecta. Para lograr la implementación total de la MOPRE se hace necesario introducir un cambio regulatorio en el DS3/10 que incluya la figura de un fabricante con sitios de fabricación en diferentes países.
2. La documentación presentada en forma voluntaria por la industria farmacéutica para avalar las modificaciones, considerando los criterios utilizados en este trabajo, resultó no pertinente para respaldar el cambio. Esta situación confirmó la necesidad de que la AR establezca documentos que faciliten la presentación y evaluación.
3. Respecto del desarrollo de documentos para facilitar la aplicación de la MOPRE, en los aspectos de presentación se redactó un formulario para la entrega de antecedentes de respaldo cubriendo las cinco modificaciones incluidas en ese documento técnico y un instructivo que explicase la forma de completar el formulario, para estos dos textos se consideraron las indicaciones de las GSubP.
4. Para los aspectos de evaluación, se desarrollaron tres documentos, un formato para informar la evaluación de la completitud de los antecedentes presentados, un formato para el informe de evaluación de antecedentes y un instructivo para realizar la evaluación. Para el desarrollo de esos documentos se consideraron los lineamientos de las GRevP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, Enero 2010, Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano. Decreto Supremo N°3 de 2010. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, Santiago.
2. Ministerio de Salud, subsecretaría de Salud Pública, Enero 2012 Decreto Exento N°28. Aprueba Norma Técnica N°127 nominada “Buenas prácticas de manufactura de productos farmacéuticos”. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, Santiago.
3. Wu G., Christensen L., Danso B. y Col. A Survey of Postapproval CMC Changes to Generic Drugs. *Pharmaceutical Technology*, Volume 38, Issue 3
4. Ministerio de Salud, subsecretaría de Salud Pública, Agosto 2016 Resolución Exenta N°3383. “Establece directrices generales para la ejecución de ensayos de disolución en medicamentos y otros productos sanitarios de uso humano utilizando aparatos canastillo o paleta “Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, Santiago.
5. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, Marzo 2006, Aprueba Norma técnica 129”. Guía para la realización y presentación de estudios de estabilidad de productos farmacéuticos en Chile”. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, Santiago.
6. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública, Noviembre 2012, “Instructivo para completar la solicitud de modificación al registro de productos farmacéuticos (SMR TIPO 1)”.
7. Organización Mundial de la Salud, 2015, Good Review Practices: Guidelines for National And Regional Regulatory Authorities. WHO Technical Report Series, No. 992, Annex 9, recuperado de:
<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js21902en/> (visitada el día 25 Junio 2018)

8. Instituto de Salud Pública, Guía para la denominación de los productos farmacéuticos en Chile, recuperado de http://www.ispch.cl/sites/default/files/GUIA_TECNICA_PARA_LA_DENOMINACION_DE_PF.pdf (Visitada el 15 de mayo de 2018)

ANEXO 1



Formulario F-VPP-04 MOPRE versión 0.0

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
SUBDEPARTAMENTO BIOFARMACIA Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA
SECCIÓN DE VALIDACIÓN Y TRAZABILIDAD DE PROCESO PRODUCTIVO

FORMULARIO F-VPP 04

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE ACUERDO A LA METODOLOGÍA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE MODIFICACIONES POST-REGISTRO SANITARIO PARA PRODUCTOS SÓLIDOS DE LIBERACIÓN INMEDIATA Y LIBERACIÓN MODIFICADA.

IMPORTANTE: LA COMPLETITUD Y VERACIDAD DE TODOS LOS ANTECEDENTES QUE DEBEN INCLUIRSE EN ESTE FORMULARIO ES RESPONSABILIDAD DEL SOLICITANTE, EN CASO CONTRARIO SE APLICARÁ LO DISPUESTO EN EL ARTÍCULO 210 DEL CÓDIGO PENAL.

EL DIRECTOR TÉCNICO Y/O REPRESENTANTE LEGAL DEBE FIRMAR ESTE FORMULARIO OBLIGATORIAMENTE, SERÁ DEVUELTO SI NO CUMPLE CON ESE REQUISITO.

LOS DOCUMENTOS EXTRANJEROS DEBEN INCLUIR LAS APOSTILLAS CORRESPONDIENTES.

La documentación puede presentarse tanto en idioma español o inglés. Será necesario adjuntar la traducción respectiva, si se presenta en un idioma distinto a los antes mencionados.

Códigos arancelarios asociados:

1. ASPECTOS GENERALES

Campos obligatorios comunes a todo tipo de cambio

1.1 IDENTIFICACIÓN DEL SOLICITANTE

1.1.1. Nombre y dirección del Titular en Chile:

<i>Nombre</i>		
<i>dirección</i>	<i>ciudad</i>	<i>país</i>

1.1.2. Nombre del director o asesor técnica:

<i>Nombre</i>	<i>Apellido paterno</i>	<i>Apellido materno</i>
---------------	-------------------------	-------------------------

1.1.3. Representante legal:

<i>Nombre</i>	<i>Apellido paterno</i>	<i>Apellido materno</i>
---------------	-------------------------	-------------------------

1.1.4. Nombre y correo electrónico del contacto:

<i>Nombre</i>	<i>Apellido paterno</i>	<i>Apellido materno</i>
<i>Correo electrónico</i>		

1.2 INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

1.2.1. Nombre del producto farmacéutico:

--

1.2.2. Número de Registro Sanitario:

--

1.2.3. Nombre y dirección del laboratorio farmacéutico de producción:

<i>Nombre</i>		
<i>dirección</i>	<i>ciudad</i>	<i>país</i>

1.2.4. Tipo de liberación del producto:

Liberación inmediata <input type="checkbox"/>	Liberación modificada <input type="checkbox"/> ¿Qué tipo de liberación modificada? <input type="checkbox"/> Extendida <input type="checkbox"/> Retardada
---	--

□

1.3 Identificación de la(s) modificación(es) al proceso de manufactura validado: En el caso de haber más de una modificación, identificar todas.

Tipo de modificación	Identificación	Nivel 2	Nivel 3
En la fórmula (solo excipientes)			
Del tamaño de lote			
En el sitio de fabricación			
En equipos del proceso de manufactura			
Eliminación/inclusión de fabricante principio activo (sin nivel)			
Otro			

1.4 Identificación de la documentación a presentar incluyendo la fecha de creación /aprobación. cuando se trate de un multicambio la documentación a presentar debe corresponder al cambio de mayor nivel.

Documento y/o estudios	Identificación	Fecha
Análisis de Riesgo		
Informe de cumplimiento de las especificaciones del producto fabricado postcambio		
Informe de estudios de estabilidad (normativa vigente)		
Informe de perfiles de disolución comparativos (si aplica)		
Informe de estudios de bioequivalencia (si aplica)		

2. ASPECTOS ESPECÍFICOS PARA MODIFICACIONES NIVEL 2 Y 3

1. DESCRIPCIÓN DE LAS MODIFICACIONES

- 1.1 En los excipientes de la fórmula (composición)
- 1.2 En el sitio de fabricación
- 1.3 En el tamaño de lote
- 1.4 En equipos de manufactura

1.1 EN LOS EXCIPIENTES DE LA FORMULA (COMPOSICIÓN)

1.1.A Resolución que indica la fórmula del producto aprobada con la que se realizó la validación del proceso.

Nº Resolución	Fecha resolución

1.1. B Fórmula unitaria con la que se realizó la validación.

Componentes	Función	Cantidad mg
		TOTAL

1.1.C Indicar las mejoras al proceso de manufactura que se logran con la modificación

--

1.1.D Fórmula unitaria con la modificación

Componentes	Función	Cantidad mg	Cambio en %
			TOTAL

1.2 EN EL SITIO DE FABRICACIÓN

Ubicación del establecimiento indicado en el Registro Sanitario	<i>Dirección</i>	<i>ciudad</i>	<i>país</i>
Ubicación nuevo establecimiento indicado	<i>Dirección</i>	<i>ciudad</i>	<i>país</i>

1.2.A Indique relación entre los sitios de fabricación

<input type="checkbox"/> Sitio dentro de un área colindante o cuadras urbanas adyacentes.
<input type="checkbox"/> Sitio a otro edificio en otra ciudad u otro país.

1.3 EN EL TAMAÑO DEL LOTE Cambio Nivel 2.

Tamaño lote original	
Tamaño lote modificado	
Relación entre tamaños de lote 10, 100 u otro	

1.4 EN EQUIPOS DEL PROCESO DE MANUFACTURA VALIDADO

Detalle de cambio de equipos (Repita la tabla de acuerdo al número de equipos de la línea a modificar)

	Equipo original	Equipo nuevo
Nombre del equipo		
Clase		
Subclase		
Operación unitaria		
Capacidad		
Código de Informe de calificación de operación (OQ)		
Fecha de aprobación del Informe***		
Periodo de vigencia del Informe		
Fecha de mantención y/o calibración		

***efectuada previamente a la producción de manufactura post-cambio

2. DOCUMENTACIÓN NECESARIA PARA SUSTENTAR LOS CAMBIOS, NIVEL 2 Y 3.

2.1 Análisis de Riesgo

Codificación del documento	
Etapas críticas	Características de calidad involucrado

2.2 Informe del cumplimiento de las especificaciones del producto del (los) lote(s) fabricado post-modificación.

2.2.A Resolución vigente de especificaciones de producto terminado

Nº Resolución	Fecha emisión

2.2.B Información del documento, del lote analizado y del cumplimiento.

Identificación del documento			
Identificación del organismo emisor			
Identificación de lote			
Tamaño de lote			
Fecha de fabricación del lote			
Producto cumple con las especificaciones aprobadas en el Registro sanitario	si		no
*Si no cumple indicar; 1. Referencia de solicitud de modificación analítica			

2.3 Estudio de estabilidad (Completar la siguiente tabla, además debe adjuntar documentación del estudio según normativa vigente, relacionar con el documento técnico MOPRE).

2.3.A Resolución que indica el periodo de eficacia

Nº Resolución	Fecha resolución	Período de eficacia autorizado

2.3.B Información respecto al estudio de estabilidad realizado

Nº LOTE	Fecha Fabricación	Condiciones del estudio (temperatura, humedad, otras condiciones) margen de tolerancia	Tiempos de muestreo

2.3.C Resultado de la evaluación de la estabilidad

Los resultados del estudio de estabilidad muestran que el tiempo estimado de vida útil del producto fabricado con el proceso con la modificación es igual al autorizado en el registro sanitario	Si	No

2.4 Perfiles de disolución comparativos (PDC): Debe seguir la estructura y lineamientos señalados en el formulario BjoF 07 (disponible en la página electrónica www.ispch.cl)

2.4.A Información previa requerida para la realización del estudio de un ensayo de disolución

Calificación de equipo DISOLUTOR	Nº Protocolo/reporte	Fecha calificación
Calificación de equipo CUANTIFICADOR	Nº Protocolo/reporte	Fecha calificación
Validación metodología Analítica	Código documento	Fecha de aprobación

Importante: Adjuntar documentación que respalde dicha información.

Identifique el tipo de ensayo realizado

<input type="checkbox"/> A	<input type="checkbox"/> B	<input type="checkbox"/> C	<input type="checkbox"/> D	<input type="checkbox"/> E	<input type="checkbox"/> F	<input type="checkbox"/> G
Q						
Medio de disolución						
Volumen del medio						
Aparato						
RPM						
Temperatura						
Tiempos de muestreo						
Nº serie de Lote antes del cambio						
Nº serie de Lote posterior al cambio						
Factor de similitud f2 (50-100)						
Factor de diferencia f1 (0-15)						

3. INFORMACIÓN PARA RESPALDAR CAMBIOS O INCLUSIÓN DE FABRICANTE DE PRINCIPIO ACTIVO

1. IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD

- 1.1 INCLUSIÓN
(Se mantienen todos los fabricantes anteriormente autorizados)
- 1.2 CAMBIO
(Se eliminan o se dejan sin efecto todos los fabricantes anteriormente autorizados.)
- 1.3 CANCELACIÓN PARCIAL
(Se elimina solo parte de los fabricantes anteriormente autorizados.)

2. IDENTIFICACIÓN DE LOS FABRICANTES DE PRNCIPIO ACTIVO

2.-a Fabricantes de principio activo autorizados en el registro sanitario. (Nombrar todos)

NOMBRE Y
UBICACIÓN:

Nombre

Dirección

ciudad

país

2.-b Fabricante de principio activo a eliminar (si aplica, nombrar todos los que se eliminan)

NOMBRE Y UBICACIÓN	<i>Nombre</i>
	<i>Dirección</i> <i>ciudad</i> <i>país</i>

2.-c Fabricante de principio activo a nuevo (si aplica)

NOMBRE Y UBICACIÓN	<i>Nombre</i>
	<i>Dirección</i> <i>ciudad</i> <i>país</i>

3. DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR

3.1 Análisis de riesgo

Codificación del documento	
Etapas críticas	Características de calidad involucrado

3.2 Certificado vigente de Calidad del principio activo emitido por el fabricante

Identificación del Fabricante del principio activo	
<i>Nombre</i>	<i>País</i>
Nº certificado	
Dirección de la planta	
Fecha certificado de análisis	
Nº Lote	
Fecha de fabricación	

3.3 Estudio entre principios activos, estudio que comprende las características de ambos activos.

(Completar la siguiente tabla con la información requerida, además debe adjuntar la documentación que avale dicha información).

Nota: *tabla a modo de ejemplo, este debe comprender las características propias del principio activo.*

Características	Especificación	Fabricante Actual	Fabricante Nuevo
Tamaño de partícula			
Estado Cristalino			
Solubilidad			
Densidad de consolidación			
Sustancias relacionadas			
Otro			

3.4 Informe del cumplimiento de las especificaciones del producto con el lote fabricado con el nuevo principio activo.

3.4.A Resolución vigente de especificaciones de producto terminado

Nº Resolución	Fecha emisión

3.4.B Información del documento, del lote analizado y del cumplimiento.

Identificación del documento (codificación)					
Identificación del organismo emisor					
Identificación de lote					
Tamaño de lote					
Fecha de fabricación del lote					
Producto cumple con las especificaciones aprobadas en el Registro sanitario	<table border="1"> <tr> <td>si</td> <td></td> <td>no</td> <td></td> </tr> </table>	si		no	
si		no			
*Si no cumple indicar; 1. Referencia de solicitud de modificación analítica					

3.5 Perfiles de disolución comparativos (PDC): Debe seguir la estructura y lineamientos señalados en el formulario [Bjof 07](#) (disponible en la página electrónica www.ispch.cl)

3.5.A Información previa requerida para la realización del estudio de un ensayo de disolución

Calificación de equipo DISOLUTOR	Nº Protocolo/reporte	Fecha calificación
Calificación de equipo CUANTIFICADOR	Nº Protocolo/reporte	Fecha calificación
Validación metodología Analítica	Código documento	Fecha de aprobación

Importante: *Adjuntar documentación que respalde dicha información.*

3.5.B Identifique el tipo de ensayo realizado

Medio de disolución	
Volumen del medio	
Aparato	
RPM	
Temperatura	
Tiempos de muestreo	
Nº serie de Lote antes del cambio	
Nº serie de Lote posterior al cambio	
Factor de similitud f2 (50-100)	
Factor de diferencia f1 (0-15)	

3.6 Estudio de estabilidad (Completar la siguiente tabla, además debe adjuntar documentación del estudio según normativa vigente, relacionar con el documento técnico MOPRE).

3.6.A Resolución que indica el periodo de eficacia

Nº Resolución	Fecha resolución	Período de eficacia autorizado

3.6.B Información respecto al estudio de estabilidad realizado

Nº LOTE	Fecha Fabricación	Condiciones del estudio (temperatura, humedad, otras condiciones) margen de tolerancia

3.6.C Resultado de la evaluación de la estabilidad

Los resultados del estudio de estabilidad muestran que el tiempo estimado de vida útil del producto fabricado con el proceso con la modificación es igual al autorizado en el registro sanitario	Si	No

COMPROMISO DEL DIRECTOR TECNICO Y/O REPRESENTANTE LEGAL:

1.- Declaro bajo juramento que los datos suministrados en el presente formulario, así como los antecedentes acompañados, son verdaderos e íntegros.

2.-Estoy en conocimiento de lo dispuesto en el artículo 210 del código penal, que indica que: "el que ante la autoridad o sus agentes perjurare o diere falso testimonio en materia que no sea contenciosa, sufrirá penas de presidio menor en sus grados mínimos a medio y multa de seis a diez unidades tributarias mensuales."

Firma Director Técnico/ Representante legal

Fecha: ____/____/____.

CONTROL DE CAMBIOS			
DE	A	FECHA	CAMBIO EFECTUADO
Versión 0.0		Junio 2018	Creación documento.

ANEXO 2



INSTRUCTIVO PARA COMPLETAR EL FORMULARIO F-VPP 04 MOPRE

INFORMACIÓN GENERAL

El propósito de este instructivo es guiar al solicitante para que pueda completar el formulario FVPP 04 correctamente. Este formulario se creó bajo los lineamientos del documento “*Metodología para la Presentación y Evaluación de Modificaciones Post-Registro Sanitario de Procesos de Manufactura Validados (MOPRE)*”, por lo que cualquier duda puede consultarse.

En conformidad con lo dispuesto en el párrafo sexto del Reglamento de Productos Farmacéuticos, Decreto Supremo N° 3 del 2010, del Ministerio de Salud, las solicitudes de modificaciones a los registros sanitarios se deben presentar al Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCh) en formularios especiales aprobados por éste.

Es importante señalar que las modificaciones tipo 1 no están consideradas en este formulario ya que sólo deben notificarse a la autoridad sanitaria.

El **FORMULARIO F-VPP 04 MOPRE** en formato Word, se obtiene directamente de la página web (www.ispch.cl) del Instituto de Salud Pública de Chile.

El Formulario F-VPP 04 consta de tres secciones, que se enumeran a continuación:

- 1.- Aspectos generales
- 2.- Aspectos específicos para modificaciones nivel 2 y 3
- 3.- Información para respaldar cambio o inclusión de fabricante de principio activo

1.- ASPECTOS GENERALES debe completar obligatoriamente los campos de esta sección, numeradas a continuación.

1.1 Identificación del solicitante

- 1.1.1 Nombre y dirección del titular: Identificar el solicitante mediante su nombre o razón social.
- 1.1.2 Dirección o asesoría técnica: Debe consignarse los datos solicitados del director o asesor técnico que asume responsabilidad de la información técnica que se proporciona, con la respectiva firma

1.2.4 Tipo de liberación del producto: Identificar marcar en la casilla apropiada con una x qué tipo de liberación tiene el producto farmacéutico, de ser modificada identificar si es extendida o retardada, para esto puede consultar la *Guía para la denominación de los productos farmacéuticos en Chile* (disponible en la página web del instituto www.ispch.cl)

1.3 Identificación de la(s) modificación(es) al proceso de manufactura validado: Completar la tabla marcando con una X el tipo y el nivel de modificación realizados. Debe identificar todas las modificaciones realizadas. Si realiza modificaciones del fabricante del principio activo debe completar la sección 3.

1.4 Identificación de la documentación a presentar incluyendo la fecha de redacción/aprobación: Completar la tabla marcando con una X los documentos que se presentan en la solicitud, indicando la fecha de la realización (o aprobación) del documento.

2.- ASPECTOS ESPECÍFICOS PARA MODIFICACIONES NIVEL 2 Y 3

- al final del documento.
- 1.1.3 Representante legal: Identificar los datos del representante legal.
 - 1.1.4 Contacto: Este nombre se solicita para poder solucionar y/o consultar cualquier evento respecto a la solicitud.
 - 1.2 **Información del producto** Es responsabilidad del solicitante que los datos correspondan a lo autorizado en el registro sanitario.
 - 1.2.1 Nombre del producto farmacéutico.
 - 1.2.2 Número de registro sanitario en Chile.
 - 1.2.3 Nombre y dirección del laboratorio farmacéutico de producción.

respecto al peso total del producto y el total aditivo en porcentaje.

Nota: Si realiza agrega un nuevo excipiente debe adjuntar el certificado de calidad del excipiente entregado por la empresa fabricante.

- 1.2 **En el sitio de fabricación:** Completar la tabla respectiva indicando la dirección aprobada en el registro sanitario y la del nuevo lugar de fabricación. Así mismo debe señalar la relación entre ambos sitios de fabricación.
- 1.3 **En el tamaño de lote:** Completar la tabla indicando el tamaño del lote validado, el tamaño de lote modificado y la relación entre estos.
- 1.4 **En equipos de manufactura:** Para completar esta tabla, puede consultar la siguiente fuente: *Manufacturing Equipment Addendum Guidance for Industry*. (<http://academy.gmp-compliance.org/guidemqr/files/UCM346049.PDF>) Debe ingresar la información en la tabla cuantas veces sea necesario considerando el número de equipos involucrados en la línea de fabricación. En la siguiente Tabla 1, se da un ejemplo.

1. Descripción de las modificaciones

- 1.1 **En los excipientes de la fórmula (composición):** Completar la tabla 1.1.A indicando la fecha y número de resolución donde se encuentra la fórmula unitaria del producto con la que se realizó la validación del proceso. Completar la tabla 1.1.B con los componentes (igual a la que aparece en la resolución), su función y la cantidad en miligramos. En la tabla 1.1.C indicar las mejoras al proceso de manufactura que se logran con la modificación. Completarla la tabla 1.1.D con la fórmula con los constituyentes modificados, señalando finalmente el cambio en porcentaje

Página 1 de 4

(codificación), nombre del organismo emisor, del lote, el tamaño de este y su fecha de fabricación. Marcar con una X, si el producto cumple con las especificaciones de la resolución vigente mencionada en el punto 2.2.A, si las especificaciones no cumplen, indicar referencia de solicitud de modificación analítica y adjuntar documento con las nuevas especificaciones. El número de lotes a presentar debe ser consistente con la presentación del estudio de estabilidad.

- 2.3 **Estudio de estabilidad:** En este ítem debe incluirse la información de respaldo. Completar la tabla 2.3.A indicando número y fecha de resolución donde se señale el periodo de eficacia vigente. Completar la tabla 2.3.B identificando los lotes, su fecha de fabricación y las condiciones a las cuales fueron sometidas para el estudio. En la tabla 2.3.C debe indicar marcando con una X si los resultados del estudio de estabilidad muestran que el tiempo estimado de vida útil del producto fabricado con el proceso con la modificación es igual al autorizado en el registro sanitario. Es importante señalar, que al momento de presentar la solicitud

Tabla 1: Ejemplo de modificación de un equipo mezclador planetario a un mezclador octogonal que corresponde a un cambio de nivel dos.

	Equipo original	Equipo nuevo
Nombre del equipo	Mezclador planetario	Mezclador octogonal
Clase	Convección	Difusión
Subclase	Planetario	Octogonal
Operación unitaria	Mezclado	Mezclado
Capacidad	100,000 TABLETAS	400,000 TABLETAS

**Si el producto al que se le somete cambio de equipos es de liberación modificada, deberá adjuntar documentación técnica para demostrar que el cambio de equipo no es crítico para la liberación del principio activo.

2. DOCUMENTACIÓN NECESARIA PARA SUSTENTAR LOS CAMBIOS, NIVEL 2 Y 3.

2.1 Análisis de Riesgo: En la tabla incluida para este propósito deben identificarse las etapas críticas y las respectivas características de calidad del proceso o del producto. Este punto relacionado con la identificación del documento la codificación interna utilizada.

2.2 Informe del cumplimiento de las especificaciones del producto del lote fabricado post modificación: Completar la tabla 2.2.A indicando el número y fecha de resolución donde se encuentra la última versión aprobada de las especificaciones de producto terminado. En la tabla 2.2.B señalar la identificación del documento

de similitud o diferencia, según corresponda.

2.5 Estudio de bioequivalencia: El informe con los resultados debe seguir en su estructura y los lineamientos de lo señalado en el formulario denominado BIOF 07 (disponible en la página electrónica www.ispch.cl).

3.-INFORMACIÓN PARA RESPALDAR CAMBIOS O INCLUSIÓN DE FABRICANTE DE PRINCIPIO ACTIVO

1. **Identificación de la solicitud** En esta sección debe seleccionar marcar en la

que al momento de presentar la solicitud se entiende que no se tienen los resultados completos del estudio de estabilidad a tiempo real, por lo que estos deben ser presentados al cumplir el año de iniciada la incubación hasta presentar resultados hasta cumplir el periodo de eficacia aprobado. El estudio de estabilidad se debe basar en la normativa vigente. El número de lotes a presentar debe ser consistente con la presentación en los estudios de estabilidad.

2.4 Perfiles de disolución comparativos (PDC): Para mantener la homogeneidad de los procesos de la autoridad reguladora el informe con los resultados debe seguir en su estructura y lineamientos de lo señalado en el formulario denominado BIOF 07 (disponible en la página electrónica www.ispch.cl). Complete la tabla 2.4.A con la información que solicita la tabla. En la tabla 2.4.B debe entregar la información del tipo de ensayo realizado identificadas con letras de la A –G. (Consultar para más detalle el ANEXO 1 de la MOPRE). A continuación debe indicar las condiciones utilizadas en el ensayo de disolución como se señala en la tabla las condiciones. Si no realiza el ensayo sugerido en la MOPRE, deberá justificar técnicamente la decisión. Complete la tabla 2.4.C indicando la identificación de los lotes sometidos al ensayo de disolución (referente y post modificación) y el resultado de los factores

Página 2 de 4

modo de ejemplo, ya que para cada API las características son intrínsecas, propias del activo, por lo que no se puede realizar un único lineamiento. Por lo que debe completar los análisis comparativos a la luz de los resultados obtenidos en la etapa de desarrollo del producto.

3.4 Informe del cumplimiento de las especificaciones del producto del lote fabricado con el nuevo fabricante de principio activo: Completar la tabla 3.4.A indicando número y fecha donde se encuentra la última versión aprobada de las especificaciones de producto terminado. En la tabla 3.4.B señalar la identificación del documento (codificación).

- casilla apropiada cual es el objetivo de la solicitud.
- 1.1 INCLUSIÓN: Se mantienen todos los fabricantes de manufactura de principio activo que se encuentran autorizados en el registro sanitario y se agrega un nuevo fabricante de manufactura del principio activo.
 - 1.2 CAMBIO: Se eliminan o se dejan sin efecto todos los fabricantes autorizados en el registro sanitario y se cambia por un nuevo fabricante de manufactura del principio activo.
 - 1.3 CANCELACIÓN PARCIAL: Se elimina solo parte de los fabricantes que se encuentran autorizados en el registro sanitario
 2. **Identificación de los fabricantes de principio activo**
 - 2.-a Fabricantes de principio activo autorizados en el registro sanitario Indicar todos los fabricantes identificando el nombre y dirección del (los) laboratorio fabricante.
 - 2.-b Fabricante principio activo a eliminar (si aplica, nombrar todos los que desea eliminar): Identificar el nombre y dirección del laboratorio fabricante de principio activo que se desea eliminar del registro sanitario.
 - 2.-c Fabricante principio activo Nuevo: Nombre laboratorio fabricante y dirección de la planta nueva
 3. **Documentación a presentar**
 - 3.1 Análisis de riesgo: En la tabla incluida para este propósito deben identificarse las etapas críticas y respectivas características de calidad del proceso o del producto. Este punto relacionado con la identificación del documento la codificación interna utilizada.
 - 3.2 Certificado vigente de calidad del principio activo emitido por el fabricante: Identifique nombre y País del fabricante de principio activo, señale codificación del certificado y la fecha de análisis
 - 3.3 Estudio entre principios activos: Completar la tabla donde se señalan características a

identificación del documento (codificación), nombre del organismo emisor, del lote, el tamaño de este y su fecha de fabricación. Marcar con una X, si el producto cumple con las especificaciones de la resolución vigente mencionada en el punto 3.4.A, si las especificaciones no cumplen, indicar referencia de solicitud de modificación analítica y adjuntar documento con las nuevas especificaciones.

- 3.5 Estudio de perfil de disolución discriminativo: Para mantener la homogeneidad de los procesos de la autoridad reguladora el informe con los resultados debe seguir en su estructura y lineamientos de lo señalado en el formulario BIOF 07 (disponible en la página electrónica www.ispch.cl). Complete la tabla 3.5.A con la información que solicita. La tabla 3.5.B debe entregar la información del tipo de ensayo realizado, indicando las condiciones utilizadas en el ensayo de disolución. Complete la tabla 3.5.C indicando la identificación de los lotes sometidos al ensayo de disolución (referente y post modificación) y el resultado de los factores de similitud o diferencia, según corresponda.
- 3.6 Estudio de estabilidad: En este ítem debe incluirse la información de respaldo. Completar la tabla 3.6.A indicando número y fecha de resolución donde se señale el periodo de eficacia vigente. Completar la tabla 3.6.B identificando los lotes, su fecha de fabricación y las condiciones a las cuales fueron sometidas para el estudio. En la tabla 3.6.C debe indicar marcando con una X si los resultados del estudio de estabilidad muestran que el tiempo estimado de vida útil del producto fabricado con el proceso con la modificación es igual al autorizado en el registro sanitario. Es importante señalar, que al momento de presentar la solicitud se entiende que no se tienen los resultados completos del estudio de estabilidad a

tiempo real, por lo que estos deben ser presentados al cumplir el año de iniciada la incubación hasta presentar resultados

hasta cumplir el periodo de eficacia aprobado. El estudio de estabilidad se debe basar en la normativa vigente.

ANEXO 3

	<p>Lista de verificación para completitud y/o admisibilidad de acuerdo al formulario F-VPP 04 MOPRE</p>
---	---

Referencia del Trámite	
-------------------------------	--

Presentación de F-VPP 04	SI	NO
Formulario cuenta con todos sus campos completos		
Formulario cuenta con firma de responsabilidad del Director Técnico		

ASPECTOS GENERALES	Cumple con presentar informe/reporte de respaldo		Observaciones
	SI	NO	
Identificación del solicitante			
1. Nombre del solicitante			
2. Nombre del director técnico			
3. Nombre y número de contacto			
Información del producto			
4. Nombre producto farmacéutico			
5. Nombre del o los principio(s) activo(s)			
6. Número de registro sanitario			
7. Tipo de liberación del producto			
8. Nombre y dirección del laboratorio de producción			
9. Tipo de cambio			
10. Nivel de cambio			

Verificación de documentos que acompañan la solicitud para modificaciones de nivel 2 y 3			Cumple con presentar informe/reporte de respaldo		Observaciones
			SI	NO	
11.	Análisis de riesgo (Documento)*	Código			
		Fecha			
12.	Informe de cumplimiento de las especificaciones del lote fabricado post-cambio (Documento)*	Código			
		Fecha			
13.	Estudio de estabilidad (EE) correspondiente al nivel y tipo de cambio (Documento)*	Código			
		Fecha			
14.	Informe perfil de disolución comparativa, si aplica (Documento)* Con su información previa	<u>Biof 07</u>			
		Compleitud por <u>biofarmacia</u>			
15.	Informe de estudio de bioequivalencia, si aplica (Documento)*	<u>Biof 07</u>			
		Compleitud por <u>biofarmacia</u>			

CAMBIO O AMPLIACIÓN DE FABRICANTE DE PRINCIPIO ACTIVO			Cumple con presentar informe/reporte de respaldo		Observaciones
			SI	NO	
16.	Análisis de riesgo (Documento)*	Código			
		Fecha			
17.	Certificado vigente de buenas prácticas de manufactura (Documento)*	Código			
		Fecha			
18.	Certificado de calidad del principio activo emitido por el fabricante (Documento)*	Código			
		Fecha			
19.	Estudio comparativo entre principio activo/ caracterización física/ DMF (Documento)*	Código			
		Fecha			

20.	Estudio de estabilidad (EE) correspondiente al nivel y tipo de cambio (Documento)*	Código			
		Fecha			
21.	Informe perfil de disolución comparativa, si aplica (Documento)* Con su información previa	<u>Biof 07</u>			
		Compleitud por <u>biofarmacia</u>			

(Documento) Debe adjuntar obligatoriamente el respaldo de lo declarado, reporte/informe/registro, entre otro. □

CONCLUSIÓN	
CONSIDERANDO (si aplica)	
PRUEBAS A RENDIR (si aplica)	

REVISADO POR:

FECHA DE LA REVISIÓN:

ANEXO 4

Informe para Modificaciones Post-Registro Sanitario de productos con su proceso
de manufactura validado

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA Y EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA	INFORME TÉCNICO IVMOPRE N° - EVALUACIÓN RESULTADO MODIFICACIONES POST-REGISTRO SANITARIO DE PRODUCTOS CON SU PROCESO DE MANUFACTURA VALIDADO
--	--

INFORME TÉCNICO DE EVALUACIÓN PARA MODIFICACIONES POST-REGISTRO (I-MOPRE)

ASPECTOS GENERALES

Referencia de la solicitud	:	
Fecha de ingreso solicitud	:	
Fecha de asignación	:	
Fecha de aprobación de informe	:	
Fecha de oficios	:	
Profesional evaluador	:	
Producto en estudio	:	
Registro Sanitario	:	
Titular	:	
Tipo y nivel de cambio	:	

ASPECTOS ESPECÍFICOS PARA MODIFICACIONES NIVEL 2 Y 3

Descripción de modificaciones

En los excipientes de la formula


1.	¿Qué excipiente aumenta, disminuye o agrega?	
2.	¿La función del excipiente declarada en el FVPP 04 es la misma aprobada en el RS?	
3.	¿El porcentaje de cambio y la sumatoria aditiva total se encuentra bien calculado dando una correcta categorización del nivel?	

4.	Si agrega un nuevo excipiente (cambio nivel 3) ¿Adjunta certificado de calidad de la materia prima entregado por el fabricante? ¿Es vigente?																									
En el sitio de fabricación																										
5.	¿Cambia la dirección del sitio de fabricación? Si la cambia ¿cuál es la nueva dirección?																									
6.	¿Utiliza los mismos equipos, tamaño de lote?																									
En el tamaño de lote (aumento o disminución de un lote post-validación)																										
7.	¿Cuál es el tamaño de lote original? ¿Cuál es el tamaño de lote escalado?																									
8.	¿El lote escalado corresponde al nivel categorizado?																									
9.	¿Se mantiene sin cambios en equipos, formulación?																									
En equipos de manufactura																										
10.	¿Qué equipo(s) cambia?	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Nombre del equipo original</th> <th colspan="2">Nombre del equipo nuevo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.</td> <td></td> <td>1.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td></td> <td>2.</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Nombre del equipo original		Nombre del equipo nuevo		1.		1.		2.		2.													
Nombre del equipo original		Nombre del equipo nuevo																								
1.		1.																								
2.		2.																								
11.	¿Cuál(es) es (son) la(s) clase(s) y subclase(s) del (los) equipo(s) original(es) y el (los) nuevo(s)?	<table border="1"> <tbody> <tr> <td colspan="2">1.</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Clase</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Subclase</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td colspan="2">2.</td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Clase</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> <tr> <td>Subclase</td> <td></td> <td colspan="2"></td> </tr> </tbody> </table>	1.				Clase				Subclase				2.				Clase				Subclase			
1.																										
Clase																										
Subclase																										
2.																										
Clase																										
Subclase																										
12.	¿El o los equipos cambiados se encuentran calificados?																									
Documentación para sustentar los cambios nivel 2 y 3																										
Análisis de riesgo																										
13.	¿Presenta análisis de riesgo? ¿El documento es vigente?																									
14.	¿Qué metodología de análisis realiza?																									
15.	¿Abarca correctamente la categorización del nivel declarada por el solicitante?																									
Informe del cumplimiento de la especificaciones del producto fabricado con el (los) lote(s) post- modificación																										
16.	¿Presenta el informe de cumplimiento de las especificaciones? ¿El documento es vigente?																									
17.	¿Cumple con las EPT aprobadas en la resolución vigente?																									
18.	¿La cantidad de lotes analizados son consistentes con los empleados en los estudios de estabilidad?																									
Estudio de estabilidad																										
19.	¿Presenta estudio de estabilidad? ¿La documentación es vigente?																									
20.	¿El estudio de estabilidad se realiza bajo los lineamientos de la norma técnica vigente																									

21.	¿La cantidad de lotes incubados para el análisis de la estabilidad corresponden a los planteados en la MOPRE según tipo y nivel de modificación?		
22.	¿Los resultados presentados muestran que el tiempo estimado de vida útil del producto fabricado con el proceso con la modificación es igual al autorizado en el registro sanitario?		
Perfiles de disolución comparativa (PDC)			
23.	Evaluación por parte de la sección de Biofarmacia (Biof- 7)	N° de informe	:
		Fecha de aprobación	:
Estudio de bioequivalencia			
24.	Evaluación por parte de la sección de Biofarmacia (Biof- 3)	N° de informe	:
		Fecha de aprobación	:
Información para respaldar cambio o inclusión de fabricante de materias primas			
1.	Fabricantes autorizados en el RS Nombre y dirección Nombre y dirección		
2.	Fabricante de API a eliminar (si aplica) Nombre y dirección		
3.	Fabricante de API nuevo Nombre y dirección		
Documentación para sustentar los cambios o inclusión de fabricante de principio activo (API)			
Análisis de riesgo			
4.	¿Presenta análisis de riesgo? ¿El documento es vigente?		
5.	¿Qué metodología de análisis realiza?		
6.	¿Abarca correctamente la categorización del nivel declarada por el solicitante?		
Informe del cumplimiento de la especificaciones del producto fabricado con el (los) lote(s) post- modificación			
7.	¿Presenta el informe de cumplimiento de las especificaciones? ¿El documento es vigente?		
8.	¿Cumple con las EPT aprobadas en la resolución vigente?		
9.	¿La cantidad de lotes analizados son consistentes con los empleados en los estudios de estabilidad?		
Estudio de estabilidad			
10.	¿Presenta estudio de estabilidad? ¿La documentación es vigente?		

11.	¿El estudio de estabilidad se realiza bajo los lineamientos de la norma técnica vigente	
12.	Identifique la codificación del lote incubado Tamaño de lote incubado Fecha de fabricación	
13.	¿Los resultados presentados muestran que el tiempo estimado de vida útil del producto fabricado con el proceso con la modificación es igual al autorizado en el registro sanitario?	
Perfiles de disolución comparativa (PDC)		
14.	Evaluación por parte de la sección de <u>Biofarmacia (Biof- 7)</u>	N° de informe : _____
		Fecha de aprobación : _____
Certificado de calidad del API		
15.	¿Presenta certificado de calidad del API emitido por el fabricante? ¿El documento es vigente?	
16.	¿Los análisis presentados en este certificado son comparables con los análisis del fabricante de principio activo aprobados en el RS?	
Caracterización física comparativa entre API aprobado y API propuesto		
17.	¿Las características físicas son comparables entre el fabricante propuesto y el aprobado en el RS?	
18.	Polimorfismo (a través de RX, DSC)	
19.	Tamaño de partícula (por SEM, tamices, LLD, potencial zeta)	

ANEXO 5

	INSTRUCTIVO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS PARA LA ACREDITACIÓN DE LA VALIDACIÓN DEL PROCESO PRODUCTIVO Y ACTIVIDADES RELACIONADAS IT-431.00-001	Versión: 2.0 Emisión: 08/10/2014 Actualización: 31/07/2018 Página: 1 de 10

1. Objetivo

Revisar y evaluar los resultados para la acreditación de la validación del proceso productivo y actividades relacionadas que realiza la Sección Validación y Trazabilidad de Proceso Productivo del Subdepartamento de Biofarmacia y Equivalencia Terapéutica, para las formas farmacéuticas y los productos farmacéuticos que contienen principios activos contemplados en la exigencia de demostración de equivalencia terapéutica de acuerdo a la Norma Técnica N° 131, e incluidos en los decretos y resoluciones exentas emitidas por el MINSAL, y aquellos productos que presenten antecedentes de sustento para los cambios al proceso de fabricación post aprobación de la equivalencia terapéutica.

2. Materiales, insumos y equipos

- ✓ Plataforma GICONA.
- ✓ Software Estadístico.
- ✓ PC.
- ✓ Impresora.
- ✓ Formularios para la presentación de antecedentes F-VPP 01, F-VPP 02 y F-VPP 03, **FVPP 04**.

3. Desarrollo

3.1 Asignación de trámites:

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.1.1	El trámite llega al Jefe de Sección a través del flujo electrónico disponible en la plataforma GICONA.	Jefe Subdepartamento
3.1.2	Identifica el tipo de evaluación que se debe realizar y el solicitante correspondiente.	Jefe de Sección
3.1.3	Asigna el nuevo trámite, de acuerdo al solicitante y a la carga de trabajo que tiene cada uno de los profesionales evaluadores.	Jefe de Sección
3.1.4	Recibe el trámite a través de dos modalidades a.- GICONA <u>Workflow</u> (por flujo electrónico) b.- Sistema de Gestión Documental (ingreso manual)	Profesional evaluador

3.2 Completitud/Admisibilidad de los antecedentes:

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.2.1	Recibe el trámite y verifica la completitud/admisibilidad de los antecedentes presentados. Realiza este procedimiento para los puntos 3.3; 3.4; 3.5 y 3.6 .	Profesional evaluador
3.2.2	Completa la lista de verificación para evaluar la completitud/admisibilidad de los antecedentes, RG-01-IT-431.00-001 o RG-02-IT-431.00-001, según corresponda.	Profesional evaluador
3.2.3	Verifica la presencia del "Formulario para Presentación de Antecedentes" y de todos los antecedentes de sustento para la validación del proceso de manufactura, de acuerdo al RG-01-IT-431.00-001 o RG-02-IT-431.00-001, según corresponda.	Profesional evaluador

3.2.4	Guarda el nuevo registro, si es que la verificación de completitud/admisibilidad no presenta observaciones, en carpeta compartida indicando: la referencia del trámite, nombre del producto y solicitante.	Profesional evaluador
3.2.5	Envía oficio ordinario de solicitud de antecedentes de acuerdo al punto 3.8 de este instructivo, si es que la verificación de completitud presenta observaciones.	Profesional evaluador
3.2.6	Genera un "Segundo Informe de Admisibilidad" (RG-03-IT431.00-001), si la verificación corresponde a una solicitud de "Admisibilidad de Registro" y previamente se determinó su "Inadmisibilidad".	Profesional evaluador

3.3 Evaluación de los resultados para la acreditación completa de la validación de procesos:

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.3.1	Inicia la evaluación de acuerdo a la prioridad que tenga cada solicitud. Los criterios para la priorización son: 1.- Prioridad sanitaria, está será avisada por el jefe de Sección. 2.- Solicitudes de registro sanitario en trámite (RF). 3.- De acuerdo a la fecha de ingreso de cada solicitud.	Jefe de Sección y Profesional evaluador
3.3.2	Genera un informe de validación de procesos IVPP, en sistema GICONA.	Profesional evaluador
3.3.3	Evalúa todos los antecedentes presentados por el solicitante, previa realización del punto 3.2 de este IT, de acuerdo a: a.- Antecedentes presentados al ingreso de la solicitud b.- Antecedentes presentados como respuesta a Oficio c.- Aclaraciones presentadas como respuesta a resolución de Término Probatorio. Completa el informe IVPP.	Profesional evaluador
3.3.4	Agrega en las observaciones la siguiente frase: <i>"La información que sirvió de insumo para elaborar este informe puede ser consultada en la base de datos de la plataforma GICONA y/o carpeta compartida Registros Ordinarios"</i> .	Profesional evaluador
3.3.5	Marca si el producto queda sujeto a ser incluido en plan anual de fiscalización.	Profesional evaluador
3.3.6	Finaliza el IVPP en la condición de "aprobado" si cuenta con todos los antecedentes conformes y en la condición de "rechazo" si los antecedentes no sustentan la acreditación de la validación del proceso.	Profesional evaluador
3.3.7	Envía correo electrónico al Jefe de Sección para informar la finalización de la evaluación de los antecedentes y la decisión de cierre del informe.	Profesional evaluador
3.3.8	Da visto bueno y cierre final de todos los IVPP generados por los profesionales evaluadores.	Jefe de Sección

3.4 Evaluación de los resultados para la acreditación de la validación de procesos acogidas a resolución 1531:

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.4.1	Inicia la evaluación de acuerdo a la prioridad señalada en 3.3.1	Jefe de Sección Profesional evaluador
3.4.2	Genera un informe de validación de procesos IVPP, en sistema GICONA.	Profesional evaluador
3.4.3	Completa el IVPP con los datos referidos al producto que se acoge a la resolución 1531.	Profesional evaluador
3.4.4	Marca la opción SI que se indica en el IVPP, en la pregunta: <i>¿Se acoge a resolución 1531?</i>	Profesional evaluador
3.4.5	Indica en las observaciones del IVPP cuál es el producto homólogo al evaluado, con el cual presenta sólo diferencia en denominación y número de registro sanitario.	Profesional evaluador
3.4.6	Agrega en las observaciones la frase descrita en 3.3.4	Profesional evaluador
3.4.7	Marca si el producto queda sujeto a ser incluido en plan anual de fiscalización.	Profesional evaluador
3.4.8	Finaliza el IVPP en la condición de "aprobado" si cumple los requisitos indicados en la resolución 1531 y en la condición de "rechazo" si NO cumple los requisitos indicados en la resolución 1531.	Profesional evaluador
3.4.9	Procede de acuerdo a 3.3.7	Profesional evaluador
3.4.10	Procede de acuerdo a 3.3.8	Jefe de Sección

3.5 Evaluación de los resultados para la acreditación abreviada de la validación de proceso:

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.5.1	Inicia la evaluación de acuerdo a la prioridad señalada en 3.3.1	Jefe de Sección y Profesional evaluador
3.5.2	Genera un informe de validación de procesos IVPP, en sistema GICONA.	Profesional evaluador
3.5.3	Evalúa todos los antecedentes presentados por el titular o solicitante, de acuerdo a 3.3.3	Profesional evaluador
3.5.4	Agrega en las observaciones la frase descrita en 3.3.4	Profesional evaluador
3.5.5	Marca si el producto queda sujeto a ser incluido en plan anual de fiscalización (los productos importados se incluyen en la revisión anual de planillas).	Profesional evaluador
3.5.6	Finaliza el IVPP en la condición de "aprobado" si cuenta con todos los antecedentes conformes al método abreviado y en la condición de "rechazo" si los antecedentes no sustentan la validación del proceso por esta vía.	Profesional evaluador
3.5.7	Procede de acuerdo a 3.3.7	Profesional evaluador
3.5.8	Procede de acuerdo a 3.3.8	Jefe de Sección

3.6 Evaluación de los resultados para la acreditación completa de la validación de procesos de productos afectos a decreto 122:

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.6.1	Inicia la evaluación de acuerdo a la prioridad señalada en 3.3.1	Jefe de Sección y Profesional evaluador
3.6.2	Verifica si la solicitud se acoge a método abreviado. 1°.- Si , evalúa directamente los antecedentes de acuerdo al F-VPP 03. 2°.- No , evalúa los antecedentes de acuerdo a F-VPP 02. Si cumple con la revisión, el titular puede solicitar la evaluación de los antecedentes de acuerdo al F-VPP 03.	Profesional evaluador
3.6.3	Genera un informe de validación de procesos para soluciones acuosas, en sistema GICONA, que puede ser: a.- IEPP, informe para consignar los antecedentes presentados a través de F-VPP 02. b.- IVPP <u>Prod. Líquidos</u> , informe para consignar los antecedentes presentados a través de F-VPP 03.	Profesional evaluador
3.6.4	Evalúa todos los antecedentes presentados de acuerdo a 3.3.3 Completar el informe correspondiente.	Profesional evaluador
3.6.5	Agrega en las observaciones la frase descrita en 3.3.4	Profesional evaluador
3.6.6	Marca si el producto queda sujeto a ser incluido en plan anual de fiscalización.	Profesional evaluador
3.6.7	Finaliza el informe en la condición de "aprobado" si cuenta con todos los antecedentes conformes y en la condición de "rechazo" si los antecedentes no cumplen con los requisitos exigidos para la línea de fabricación o la validación del proceso productivo.	Profesional evaluador
3.6.8	Procede de acuerdo a 3.3.7	Profesional evaluador
3.6.9	Procede de acuerdo a 3.3.8	Jefe de Sección
3.6.10	Genera resolución de aprobación de línea de fabricación y/o resolución de equivalente terapéutico de acuerdo a lo señalado en 3.11.	Jefe de Sección y Profesional evaluador

3.7 Evaluación de modificaciones post acreditación de la validación

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.7.1	Inicia la evaluación de acuerdo a la prioridad que tenga cada solicitud. Los criterios para la priorización son: 1.-Prioridad sanitaria, esta será avisada por el jefe de sección. 2.-Cambios de nivel 2 3.- De acuerdo a la fecha de ingreso de cada solicitud.	Profesional evaluador
3.7.2	Genera un informe de modificaciones, en sistema GICONA. El IE-MOPRE contiene el siguiente código: F-XXXX-VD-01	Profesional evaluador
3.7.3	Evalúa la completitud de todos los antecedentes presentados por el titular o solicitante. Envía una solicitud de antecedentes, Oficio, generado de acuerdo al punto 3.8 de este instructivo, si los antecedentes presentados NO están completos. Genera una resolución de Término Probatorio, de acuerdo al punto 3.9 de este instructivo, si de la evaluación de los antecedentes se presenta alguna situación controversial.	Profesional evaluador
3.7.4	Evalúa todos los antecedentes presentados de acuerdo a 3.3.3 Completar el informe IE-MOPRE. (Ver ANEXO Ax-001-IT-431.00-001)	Profesional evaluador
3.7.5	Agrega en las observaciones la frase descrita en 3.3.4	Profesional evaluador
3.7.6	Marca si el producto queda sujeto a ser incluido en plan anual de fiscalización.	Profesional evaluador

3.7.7	Finaliza el IE-MOPRE en la condición de "aprobado" si cuenta con todos los antecedentes conformes y en la condición de "rechazo" si los antecedentes no son suficientes para dar sustento al nivel de cambio realizado.	Profesional evaluador
3.7.8	Procede de acuerdo a 3.3.7	Profesional evaluador
3.7.9	Procede de acuerdo a 3.3.8	Jefe de Sección

3.8 Generación de Oficio de solicitud de antecedentes

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.8.1	Redacta oficio de solicitud de antecedentes faltantes para completar la evaluación: a.- Vía manual, genera documento en carpeta compartida y archiva de acuerdo al año correspondiente. b.- Vía electrónica, a través del flujo electrónico para trámites BF (biofarmacia) y RF (registro).	Profesional evaluador
3.8.2	Otorga un plazo de 5 días hábiles para solicitud de antecedentes y de 3 días hábiles para ampliación del plazo de respuesta previa solicitud del titular.	Profesional evaluador
3.8.3	Avisa a la secretaria del Subdepartamento por correo electrónico que indique en el asunto [IMPRIMIR], para su impresión y envío a Gestión de Trámites, si el Oficio es por vía manual.	Profesional evaluador
3.8.4	Imprime oficios generados por vía manual y aquellos generados por flujo electrónico, genera hoja de ruta y saca firma a cada profesional evaluador según corresponda.	Secretaria Subdepartamento
3.8.5	Lleva documento impreso a Gestión de trámites, uno original más las copias correspondientes.	Secretaria Subdepartamento

3.9 Generación de Resolución de Término Probatorio

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.9.1	Redacta Resolución de Término Probatorio (TP) para solicitar alguna aclaración respecto de los antecedentes presentados: a.- Vía manual, genera documento en carpeta compartida y archiva de acuerdo al tipo de resolución y año correspondiente. b.- Vía electrónica, a través del flujo electrónico para trámites BF (biofarmacia) y RF (registro).	Profesional evaluador
3.9.2	Otorga un plazo máximo de 30 días hábiles para dar respuesta. El plazo otorgado dependerá de la complejidad de la solicitud de aclaración.	Profesional evaluador
3.9.3	Procede de acuerdo a 3.8.3	Profesional evaluador
3.9.4	Imprime resoluciones TP generados por vía manual y aquellos generados por flujo electrónico, genera hoja de ruta y saca firma a cada profesional evaluador según corresponda.	Secretaria Subdepartamento
3.9.5	Lleva documento impreso a Gestión de trámites, uno original más las copias correspondientes.	Secretaria Subdepartamento

3.10 Recepción y evaluación de respuesta

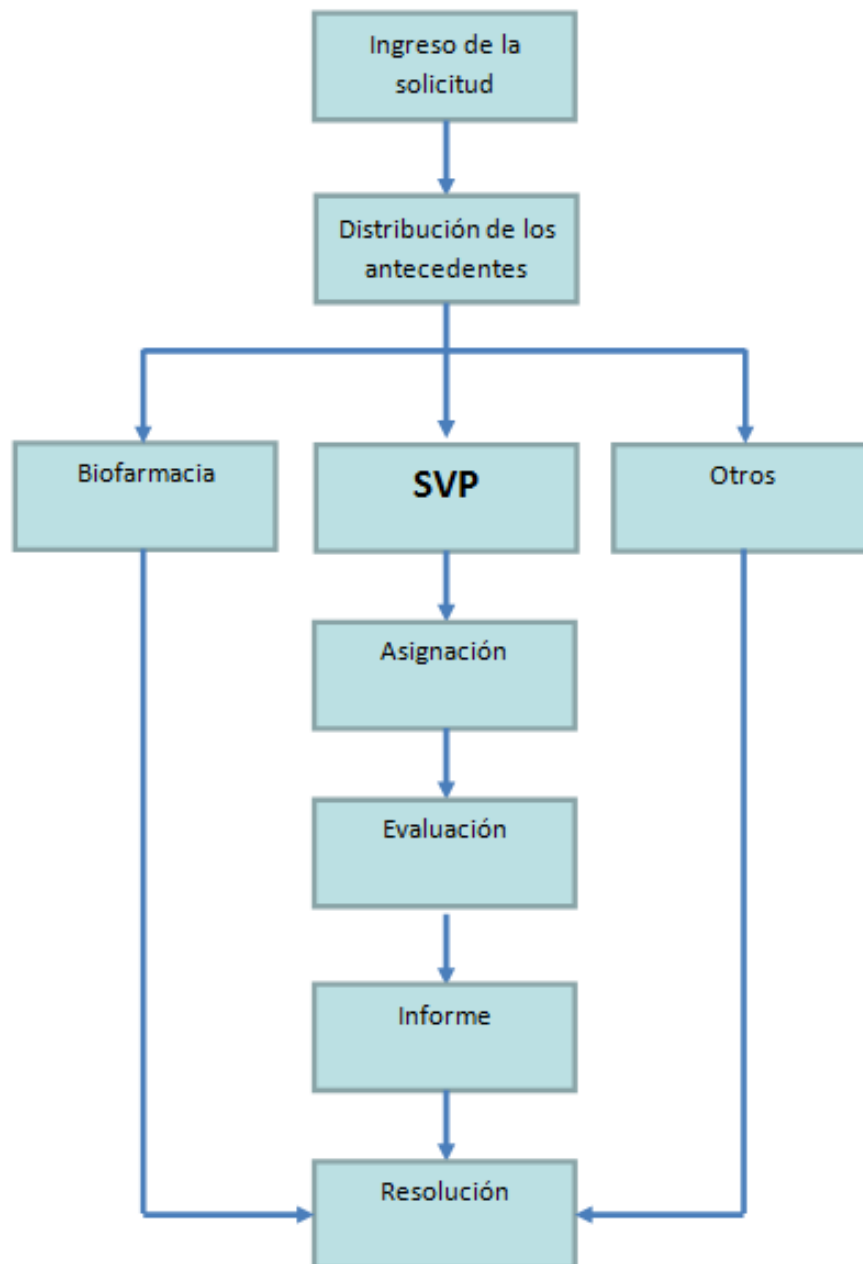
ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.10.1	Recepciona respuesta documental desde la plataforma GICONA y deriva a profesional evaluador que envió el documento de solicitud de antecedentes o solicitud de aclaración.	Jefe de Sección
3.10.2	Toma pedido (recepciona) respuesta documental a través de gestión documental en plataforma GICONA.	Profesional evaluador

3.10.3	Evalúa la información contenida en la respuesta y llena el informe correspondiente al trámite.	Profesional evaluador
3.10.4	Finaliza la evaluación del trámite según corresponda al punto 3.3; 3.4; 3.5; 3.6 ó 3.7 de este IT.	Profesional evaluador

3.11 Emisión de Resolución

ITEM	ACTIVIDAD	RESPONSABLE
3.11.1	Redacta resolución respecto del veredicto obtenido producto de la evaluación de resultados: a.- Resolución aprobatoria de resultados b.- Resolución no ha lugar (NHL)	Profesional evaluador
3.11.2	Verifica contenido y redacción final del documento.	Jefe de sección y profesional evaluador
3.11.3	Avisa a la secretaria del Subdepartamento por correo electrónico que indique en el asunto [IMPRIMIR], para su impresión y envío a Gestión de Trámites, si la resolución es por vía manual.	Profesional evaluador
3.11.4	Imprime resolución generada por vía manual y aquellas generadas por flujo electrónico, genera hoja de ruta y solicita firma a cada profesional evaluador según corresponda y al jefe de Sección.	Secretaria Subdepartamento
3.11.5	Lleva documento impreso a Gestión de trámites, uno original más las copias correspondientes.	Secretaria Subdepartamento

3.12 Resumen del flujo de actividades



4. Control de registros

Identificación	Almacenamiento				Disposición	Nivel de criticidad			Protección
	Tiempo de retención	Recuperación	Medio de soporte	Lugar / Responsable		Confidencialidad (Reservada / Uso Interno / Pública)	Integridad (Alta / Media / Baja)	Disponibilidad (Alta / Media / Baja)	
RG-01-IT-431.00-001 Lista de verificación para completitud y/o admisibilidad de acuerdo al formulario F-VPP 01	Indefinido	Carpeta Compartida	Electrónico	GICONA	Permanente	Uso interno	Alta	Alta	Permiso de Usuario
RG-02-IT-431.00-001 Lista de verificación para completitud y/o admisibilidad de acuerdo a los formularios F-VPP 02 Y F-VPP 03	Indefinido	Carpeta Compartida	Electrónico	GICONA	Permanente	Uso interno	Alta	Alta	Permiso de Usuario
RG-03-IT-431.00-003 Segundo Informe Admisibilidad	Indefinido	Carpeta Compartida	Electrónico	GICONA	Permanente	Uso interno	Alta	Alta	Permiso de Usuario

5. Control de cambios

Versión modificada	1.0
Fecha de modificación	Julio 2018
Numeral modificado	Descripción general de cambios
Todos	Actualización del formato del documento, nombre de nuevo Subdepartamento y de Sección. Inclusión de los registros RG-02-IT-431.00-001 y RG-03-IT-431.00-003.
3.7	Se elimina "3.7 Evaluación de planillas de fabricación de productos con exigencia de revisión anual" y se sustituye por el numeral siguiente, de acuerdo al correlativo.

6. Anexos

Anexo Ax-001-IT-431.00-001

1. Objetivo

Este anexo se crea con el objetivo de simplificar y apoyar al evaluador con los requerimientos respecto al EE según el documento técnico MOPRE.

El EE requerida para la presentación depende de diferentes factores; Tipo de cambio, tipo de liberación farmacéutica (Inmediata o Modificada), margen terapéutico, SCB, control de los excipientes en la liberación del API. De manera de simplificar esta información los criterios de selección se encuentran en las tablas Tabla 1 y Tabla 2 para cambios nivel 2 y la Tabla 3 y Tabla 4 para cambios de nivel 3.

Tabla 1:

Número de lotes a incubar para el estudio de estabilidad para avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones del tamaño de lote, sitio de fabricación y equipos, para cambios de nivel 2.

Tipo de liberación Farmacéutica		Inmediata	Modificada	
			Extendida	Retardada
Tipo de modificación	En el tamaño de lote	*1 Lote industrial con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *3 lotes industriales para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	
	En el sitio de fabricación	*1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	*1 Lote industrial con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	
	En equipos de manufactura	*1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real *3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses		

Tabla 2:

Número de lotes a incubar para el estudio de estabilidad para avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones de excipientes en la formula, para cambios de nivel 2.

Cambios en la formulación- corresponde a disminuir, aumentar excipientes					
Tipo de liberación Farmacéutica	Inmediata		*1 Lote industrial con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real		
	Modificada			Extendida	Retardada
		No controla la liberación del API		*1 Lote industrial con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	
		Controla la liberación del API	Margen terapéutico estrecho	*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	
Margen terapéutico NO estrecho	*1 Lote industrial con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real				

Tabla 3:

Número de lotes a incubar para el estudio de estabilidad para avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones del tamaño de lote, sitio de fabricación y equipos, para cambios de nivel 3.

Tipo de liberación Farmacéutica	Inmediata	Modificada	
		Extendida	Retardada
Modificación en el sitio de fabricación	*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *3 lotes industriales para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	

Tabla 4:

Número de lotes a incubar para el estudio de estabilidad para avalar el periodo de eficacia respecto a las modificaciones de excipientes en la formula, para cambios de nivel 3.

Cambios en la formulación- corresponde a disminuir, aumentar excipientes					
Tipo de liberación Farmacéutica	Inmediata		*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real		
	Modificada			Extendida	Retardada
		No controla la liberación del API		*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *1 lote para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real	
Controla la liberación del API		*3 Lotes industriales con formulación cambiada un estudio de estabilidad acelerada a 3 meses *3 lotes industriales para reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real			

ANEXO 6

GLOSARIO

ANAMED	Agencia Nacional de Medicamentos
APEC	Asia-Pacific Economic Cooperation, en español Foro de Cooperación Económica Asia-Pacífico
API	Active pharmaceutical ingredient en español Principio Activo
AR	Autoridad Reguladora
BE	Bioequivalencia
BPM	Buenas prácticas de Manufactura
CDER	Center for Drug Evaluation and Research en español Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos
DEXE	Decreto exento
DS	Decreto supremo
EE	Estudio de Estabilidad
EPT	Especificaciones de producto terminado
EQT	Equivalente Terapéutico
FDA	Food and drug administration
FF	Forma Farmacéutica
FVPP 01	Formulario de validación de procesos productivos de productos solidos
GRevP	Good Review Practices en español buenas prácticas de evaluación
GRM	Good Registration Management en español Buenas Prácticas de Registro
GSubP	Good Submission Practices en español buenas prácticas de presentación
IF	Industria Farmacéutica
ISPCh	Instituto de Salud Pública de Chile
IVPP	Informe validación de procesos productivos
MINSAL	Ministerio de salud de Chile
MOPRE	Metodología para la presentación y evaluación de Modificaciones Post-

	Registro Sanitario de procesos de manufactura validado (documento técnico)
NT	Norma técnica
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDC	Perfiles de disolución comparativa
RS	Registro Sanitario
SDBEQT	Sub-departamento de biofarmacia y equivalencia terapéutica
SUPAC	Scale-up post-Approval Change
SUPAC IR	Scale-up post-Approval Change for immediate release products
SUPAC MR	Scale-up post-Approval Change for modified release solid oral dosage forms
SVTP	Sección de Validación y Trazabilidad de Procesos
VP	Validación del proceso de manufactura