Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Taller con la Industria Farmacéutica
Sección Productos Biológicos
SubDepartamento Registro y Autorizaciones Sanitarias
ANAMED

Q.F. Fabiola Muñoz Espinoza
Santiago 11 de octubre de 2017

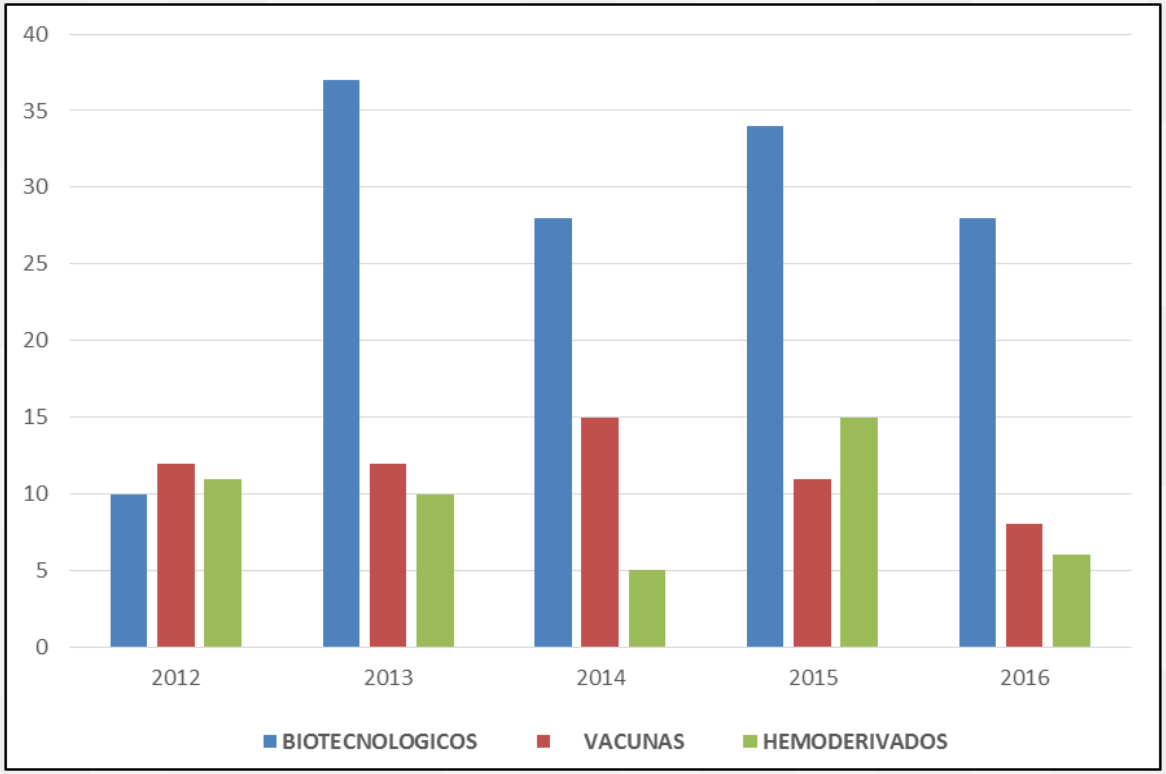
- **Sección creada en julio de 2016**

- **La componen 6 profesionales:**
- **Q.F. Rosa Vásquez**
- **Q.F. Andrea Pando**
- **Q.F. Yanet Hechavarría**
- **Q.F. Eugenia Cabrera**
- **I.BT. Cristina Troncoso**
- **Q.F. Fabiola Muñoz**

- **Funciones:**

- **Informes Técnicos de calidad de solicitudes de Registro de Biológicos**
- **Modificaciones analíticas de Biológicos**
- **Admisibilidad de calidad productos Biológicos**
- **Trabajar en la elaboración de Normativas, Guías**

MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS REGISTRADOS 2012-2016



Solicitudes Biológicos:
2016: 68
2017: 42

Alrededor del 50% corresponden a productos aprobados en FDA y/o EMA

AÑO	BIOTECNOLOGICOS	VACUNAS	HEMODERIVADOS	TOTAL
2012	10	12	11	33
2013	37	12	10	59
2014	28	15	5	48
2015	34	11	15	60
2016	28	8	6	42

Observaciones del proceso de reconocimiento OPS

- **Informes Técnicos de antecedentes de calidad específicos productos Biológicos, según tipo de producto (ADMISIBILIDAD).**

- **Contar con el Protocolo Resumen de Producción y Control de lote, como requisito de los antecedentes de registro sanitario de vacunas. Resol. 4115/2013.**

- **Corregir la denominación de las vacunas registradas, considerando criterios de OMS.**

TALLER TITULARES PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Programa 11 de octubre del 2017

Tema	Relator	Hrs.
Bienvenida	Patricia Carmona	15:00 hr.- 15:15 hr.
Introducción	Fabiola Muñoz	15:15 hr.- 15:30 hr.
Admisibilidad de Productos Biológicos.	Cristina Troncoso – Rosa Vásquez	15:30 hr. -16:15 hr.
Ronda de Preguntas		16:15 hr. -16:25 hr.
Café		16:25 hr. -16:40 hr.
Cambios de fabricantes de producto terminado y principio activo.	Andrea Pando	16:40 hr. -16:50 hr.
Protocolo de fabricación de vacunas	Yanet Hechavarría	16:50 hr.-17:05 hr.
Denominación de vacunas	Eugenia Cabrera	17:05 hr. -17:20 hr.
Preguntas y cierre.		17:20 hr. -17:30 hr.

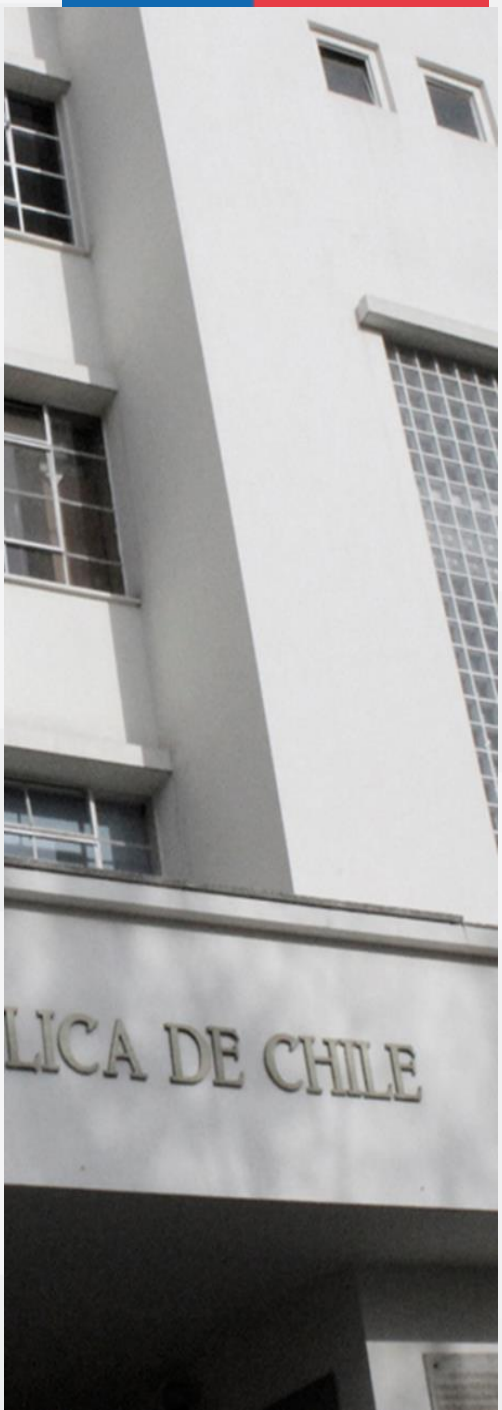
Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Admisibilidad de Calidad de Productos Biológicos

IBt. Cristina Troncoso Castillo MSc.Bt.



ADMISIBILIDAD

- El D.S. 3/10 también establece que previo a la solicitud se debe evaluar la completitud de los antecedentes, mediante el ingreso de éstos a través de la solicitud de ADMISIBILIDAD de registro ordinario o registro simplificado según el caso. Esta etapa comienza cuando el interesado, una persona natural o jurídica, presenta la solicitud cancelando el arancel de admisibilidad y consiste en la revisión de forma mediante una pauta de evaluación de completitud de antecedentes de solicitud de registro sanitario.

http://www.ispch.cl/anamed_/registros

Regulación Nacional

Los Requisitos de Calidad se encuentran detallados en los siguientes marcos regulatorios:

- **Decreto Supremo N° 3 del año 2010, Artículo 42°**
  - "En el caso del registro sanitario de productos Biológicos…"
- **Norma Técnica N° 170 del año 2014**
  - "De registro sanitario de productos Biotecnológicos…"
- **Resolución Exenta N°4115 del año 2013**
  - "Registro sanitario de Vacunas…"

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

PRINCIPIO ACTIVO

FORMULARIO ADMISIBILIDAD CALIDAD DE BIOLÒGICOS

PRODUCTO:
REF. GICONA:

EVALUACIÒN DE COMPLETITUD DE ANTECEDENTES EN SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO SECCIÒN BIOLÒGICOS

1. PRINCIPIO ACTIVO	SI	NO	N/A
1.1. Información general: (nomenclatura, estructura, propiedades generales)			
1.2. Proceso de fabricación.			
1.2.1.Fabricantes			
1.2.2.Descripción del proceso de fabricación y controles de proceso			
1.2.3. Control de material. (Materias primas y materiales de partida)			
1.2.4.Control de pasos críticos e intermedios			
1.2.5.Validación y/o evaluación de proceso			
1.2.6.Desarrollo/Historia del proceso de fabricación			
1.3. Caracterización del principio activo (Biosimilar debe ser comparativo con ref. establecido en Norma)			
1.31. Elucidación de estructura y otras características (físicas, químicas y biológicas).			
1.3.2. Impurezas.			

FORMULARIO ADMISIBILIDAD CALIDAD DE BIOLÓGICOS

1.4.Controles			
1.4.1. Especificaciones.			
1.4.2. Metodología analítica.			
1.4.3. Validación de la metodología analítica.			
1.4.4. Análisis de lote.			
1.4.5. Justificación de las especificaciones.			
1.5. Materiales o referente estándar			
1.6. Sistema envase-cierre			
1.7. Estabilidad			
1.7.1. Resumen de estabilidad y conclusiones.			
1.7.2. Protocolo de estabilidad post-aprobación y compromisos.			
1.7.3. Datos del Estudio de Estabilidad.			

Código asociado	Asunto	ICH de Referencia
1	Sustancia Farmacéutica o Principio Activo	
1.1	Información general	
1.1	Nomenclatura	
1.2	Estructura	Q4A, Q4B
1.3	Propiedades Generales	Q6B
1.2	Fabricación	
1.2.1	Fabricantes	Q7
1.2.2	Descripción de los procesos de fabricación y controles de proceso	Q5B
1.2.3	Controles de los materiales	Q6B
1.2.4	Controles de pasos críticos e intermediarios	Q6B
1.2.5	Procesos de validación y/o Evaluación	Q2A, Q2B
1.2.6	Desarrollo del proceso de fabricación	Q3A (R)
1.3	Caracterización	Q5B, Q5D, Q6B
1.3.1	Elucidación de estructuras y otras características	Q6B
1.3.2	Impurezas	Q3A (R), Q3C, Q6B
1.4	Controles	
1.4.1	Especificaciones	Q1A, Q5A, Q5B, Q5C, Q6B
1.4.2	Procedimientos Analíticos	Q2A, Q6B
1.4.3	Validación de los procedimientos Analíticos	Q2A, Q2B, Q6B
1.4.4	Análisis de lotes productivos	Q3A (R), Q3C,Q6B
1.4.5	Justificación de Especificaciones	Q3A (R), Q3C, Q6B
1.5	Estándares de referencia o Materiales	Q6B
1.6	Sistema de cierre del Envase	
1.7	Estabilidad	
1.7.1	Resumen de Estabilidad y Conclusiones	Q1A (R2), Q1B, Q1C
1.7.2	Protocolo de Estabilidad post-aprobación y compromisos	Q1A (R2)
1.7.3	Datos de Estabilidad	Q1A (R2), Q1B, Q2A, Q2B, Q1D-F

1.1. Descripción del principio activo

Principio Activo (IFA, API, PA, DS – Drug Substance):

a. Función biológica o química, Mecanismo de acción (si genera una reacción o cadena de reacciones, o presenta propiedades de activación o de liberación o bloqueo o inhibición, o realiza actividad efectora o receptora, etc.)
b. Grupo Farmacéutico (ATC)
c. Estructura
d. Otra información relevante

1.2. Proceso de fabricación del principio activo

1.2.1 Fabricantes

Laboratorio a cargo de la fabricación del principio activo,

✓En el caso de ser diferentes los laboratorios a cargo de las etapas del procesos de fabricación deben especificar su participación en el proceso y su GMP/GLP asociado

✓Dirección de las plantas involucradas

✓Personal responsable a cargo

1.2.2 Fabricación del Principio Activo

Upstream process → *Cosecha* → *Downstream process*

1.2. Proceso de fabricación del principio activo

1.2.2 Fabricación del Principio Activo

✓**Explicación del sistema de clave de fabricación**

- ❑ Upstream process: Cultivo celular y cosecha
- ❑ Downstream process: Purificación y reacciones de modificación

✓**De estos procesos productivos presentar:**

- ✓ **Diagrama: que incluya todos los pasos, e intermediarios.**
  - ✓Parámetros operacionales relevantes,
  - ✓Pasos críticos identificados.
  - ✓Controles de proceso
- ✓ **Descripción de todos los pasos del proceso en detalle.**

1.2. Proceso de fabricación del principio activo

1.2.3 Control de material

Materias primas utilizadas: Composición del medio de cultivo como vitaminas, proteínas específicas y/o suplementos; Reactivos utilizados, buffer o amortiguadores de pH, antibióticos de selección.

Respectivos Certificados de Calidad.

Detalle de equipamiento y/o kits de análisis específicos utilizados durante el proceso.

1.2. Proceso de fabricación del principio activo

1.2.3 Control de material

Bancos Celulares: descripción del constructo genético, células utilizadas de anfitrionas, células huésped, etc.

Producción de Bancos celulares y controles del Banco Celular:

•Evaluar Caracterización fenotípica e identidad genotípica; Estabilidad del constructo/inserto genético

•Selectividad y/o resistencia

•Viabilidad y pureza

•Establecer método y condiciones de almacenamiento

•Producción del Banco Celular Maestro (BCM o MCB) y Banco Celular de Trabajo (BCT o WCB).

1.2. Proceso de fabricación del principio activo

1.2.4 Control de pasos críticos e intermedios

Test y criterios de aceptación (con justificación incluyendo la información experimental) realizados a los pasos críticos identificados del proceso de fabricación que aseguren que el proceso se encuentra controlado

Intermediarios: Información de la calidad y control de los intermediarios aislados durante el proceso

Presentar información de estabilidad de condiciones de almacenamiento cuando este sea el caso para intermediarios.

1.2. Proceso de fabricación del principio activo

1.2.5 Validación y/o Evaluación de proceso de fabricación

- Información completa de la validación del proceso de fabricación, y justificaciones
  - Del estándar utilizado
  - De las mediciones de control
  - De los cálculos realizados, etc.

1.2.6 Desarrollo / historia del proceso de fabricación

Los posibles cambios que pudo tener el protocolo de fabricación a través del tiempo, para llegar al proceso utilizando a la fecha actual.

Optimizaciones de proceso, mejoras de equipo, cambios de proveedores, etc.

1.3. Caracterización

En caso de ser Biosimilar debe ser comparativo con el referente establecido en la NT°170/14

1.3.1 Elucidación de Estructura y otras características

1. **Propiedades estructurales:**
   - ✓ Ej: Estructura primaria, secundaria, de alto orden, formas post-traduccionales, etc.
2. **Propiedades fisicoquímicas:**
   - ✓ Ej: análisis de masa intacta, pI, pH, agregados, glicosilaciones, etc.
3. **Actividad biológica:**
   - ✓ Describe la habilidad específica o capacidad del producto, y su mecanismo fisiológico, para lograr el efecto definido biológico esperado en una situación clínica
     - ✓ Ensayos biológicos basados en animales y/o en cultivo celular ; Ensayos bioquímicos ; Potencia (expresada en unidades)
   - ✓ En algunos productos, la potencia depende de la conjugación del (los) ingrediente(s) activo(s) a una segunda fracción o unión a un adyuvante.
     - ✓ Estos estudios deben realizarse en tiempo-real/temperatura-real.
   - ✓ Se debe tener en consideración que estos resultados pueden proporcionar resultados inexactos.
4. **Propiedades inmunoquímicas:**
   - ✓ ELISA o WB, Anticuerpos que reconozcan un epítope específico, establece su identidad, etc.

1.3. Caracterización

En caso de ser Biosimilar debe ser comparativo con el referente establecido en la NT°170/14

1.3.2 Impurezas

- **Contaminantes e impurezas relacionadas al proceso de manufactura**
  - Proteínas derivadas del huésped celular (ej. Determinación cuantitativa por ELISA sándwich de doble anticuerpo)
  - Endotoxinas bacterianas y límites microbiológicos (ej. LAL, Gel CLot, otros)

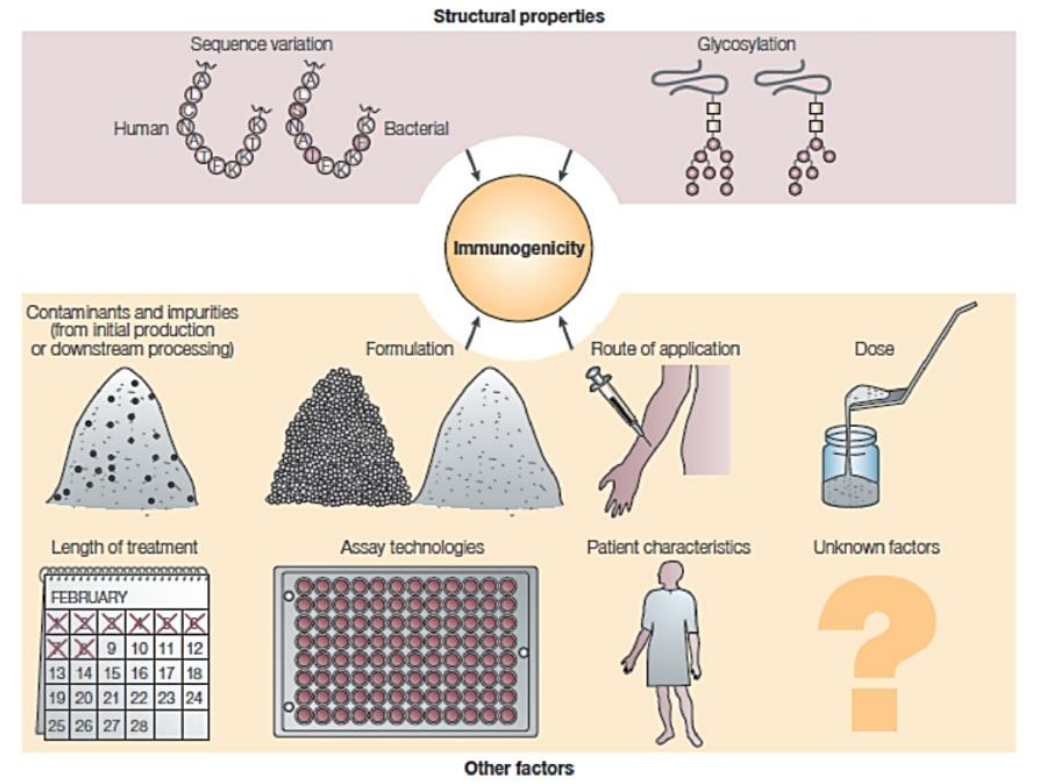
- **Impurezas relacionadas al producto incluyendo productos de degradación**
  - Compuestos relacionados (RRT), Precursores de cadenas simples, Impurezas de alto peso molecular (HPLC)

- **Impurezas orgánicas**
  - Solventes usados en el proceso de manufactura (ej. metanol, etanol, etc.)

SI PRESENTA UN PRODUCTO BIOSIMILAR

Debe presentar los estudios de **COMPARABILIDAD** en relación a los medicamentos de referencias establecidos en la Norma Técnica N°170/14 y en la actualización del listado que se encuentra en el Decreto exento N° 199 del año 2016.

Estos estudios deben ser comparativos en caracterización del principio activo, en estudios de seguridad, eficacia, y cuando corresponda de inmunogenicidad.



Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues

1.4. Control del principio activo

1.4.1. Especificaciones (ICH Q6B)

Las cuales deben incluir al menos estudios de:

- Descripción física del principio activo
- Identidad
- Determinación de Actividad y/o Potencia
- Pureza e Impurezas,
- Cuantificación

1.4.2 Metodología analítica

Protocolos utilizados para llevar a cabo las evaluaciones hechas para responder a las especificaciones diseñadas al principio activo. Se detallan los equipos, farmacopeas utilizadas, materiales, fundamento teórico de la prueba utilizada, parámetros de operación, idoneidad del sistema – aceptabilidad de los datos, estándares utilizados, cálculos para obtener los resultados, etc.

1.4. Control del principio activo

1.4.3 Validación de la metodología analítica

Los procedimientos analíticos compéndiales se deben presentar de manera que sean verificados de acuerdo a las monografías citadas de las farmacopeas utilizadas.

Los procedimientos analíticos no compéndiales se deben validar de acuerdo con las guías de calidad internas y según requerimientos de Guías ICH Q2 para validación de procedimientos analíticos.

Parámetros de calidad (Desempeño analítico)

- ✓ Idoneidad del Sistema
- ✓ Linealidad
- ✓ Exactitud
- ✓ Precisión
  - ✓ Repetitividad
  - ✓ Reproducibilidad
- ✓ Especificidad/Selectividad/interferencia
- ✓ Sensibilidad
- ✓ Límite de Detección (LOD)
- ✓ Límite de Cuantificación (LOQ)
- ✓ Robustez
- ✓ Rango

1.4. Control del principio activo

1.4.4. Análisis de Lotes

Trazabilidad de lotes utilizados para la metodología analítica planteada para establecer los rangos o límites esperados de las especificaciones establecidas al principio activo.

- ✓ Lote piloto
- ✓ Lote de investigación o escala de laboratorio
- ✓ Lote productivo
- ✓ Consistencia de lotes

1.4.5. Justificación de las especificaciones

Según correspondan a farmacopeas o internas. Según aplique monografía.

1.5. Material de estándares de referencia

La cual debe incluir:

- Certificados analíticos de los Estándares de referencia y/o materiales de referencia
- Detalle de los estándares utilizados en el proceso de caracterización y validación de especificaciones

1.6 Sistema de Cierre/Envasado

- Descripción de Envase de almacenaje del principio activo previo a formulación.
- Evaluación de idoneidad del sistema de envase

1.7. Estudio de estabilidad

1.7.1. Resumen de estabilidad y conclusiones

- Lotes utilizados en la evaluación
  - Si son lotes piloto y productivos establecer trazabilidad
- Información de la condición del principio activo en su almacenamiento
  - Liofilizado
  - En solución
- Tipos de estudios realizados
  - Foto-estabilidad / Termo-estabilidad
  - Largo plazo
  - Acelerados
  - Situación de estrés
- Protocolos realizados
  - Condiciones de temperatura, humedad, entre otros.
  - Vida en estantería
  - Condiciones de almacenamiento en uso si aplica el caso

1.7. Estudio de estabilidad

1.7.2. Protocolo de estabilidad post-aprobación y Compromisos

- Programa de continuación del EE, incluyendo lotes a incorporar anualmente y pruebas analíticas a realizar

1.7.3. Datos de estabilidad

- Resultados de los estudios de estabilidad en su formato apropiado: Tabulados y Gráficos
- Descripción narrativa de la evaluación realizada y conclusiones
- Información de los procedimientos analíticos
- Validación de los procedimientos realizados para el estudio de estabilidad

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

PRODUCTO TERMINADO

QF. Rosa Vásquez Moya

FORMULARIO ADMISIBILIDAD CALIDAD DE BIOLÓGICOS

2. PRODUCTO TERMINADO	SI	NO	N/A
2.1. Descripción y composición.			
2.2. Desarrollo farmacéutico			
2.3. Proceso de fabricación			
2.3.1. Fabricantes.			
2.3.2. Descripción clave fabricación.			
2.3.3.Descripción del proceso de fabricación y controles			
2.3.4.Controles de pasos críticos e intermedios			
2.3.5. Validación y/o evaluación del proceso.			
2.4. Control de excipientes.			
2.5. Control del producto terminado			
2.5.1. Especificaciones.			
2.5.2.Metodología analítica			
2.5.3. Validación de la metodología analítica.			
2.5.4. Análisis de lotes.			
2.5.5. Caracterización de impurezas.			
2.5.6. Justificación de Especificaciones.			

FORMULARIO ADMISIBILIDAD CALIDAD DE BIOLÓGICOS

2.6. Materiales o Estándares de referencia.			
2.7.Sistema envase-cierre			
2.8. Estabilidad.			
2.8.1. Resumen de estabilidad y conclusiones.			
2.8.2. Protocolo de estabilidad post-aprobación y compromisos.			
2.8.3. Datos del Estudio de Estabilidad.			
3. PROTOCOLO RESUMEN DE PRODUCCIÓN Y CONTROL DE LOTE (Sólo Vacunas)			
4. RÓTULOS PARA CADA PRESENTACIÓN			
5.- CERTIFICADOS GMP FABRICANTES INVOLUCRADOS DE ACUERDO A REVISIÓN			
6.- SI EL PRODUCTO SE PRESENTA COMO BIOSIMILAR (Ver si Tiene Referente En La Norma Técnica 170)			
7.-SI YA ESTÁ REGISTRADO, VERIFICAR SI HAY CAMBIO DE FABRICANTE			

ANTECEDENTES REQUERIDOS

- Descripción y composición
- Desarrollo farmacéutico
- Proceso de fabricación
- Control de excipientes
- Control del producto terminado
- Materiales o Estándares de referencia
- Sistema envase-cierre
- Estabilidad
- Rótulos

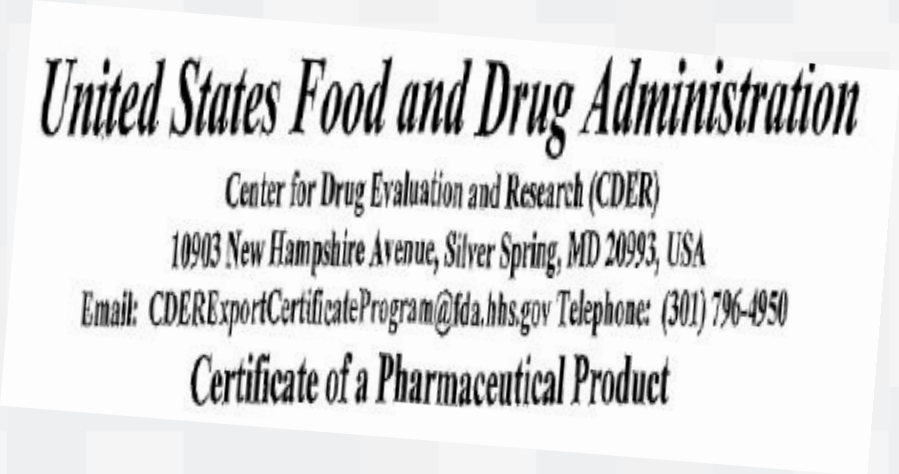
DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

(Art. 32 DS3/10;Guías ICH Q6A and Q6B)

Fórmula completa por unidad de dosis:

- Se incluye sobrellenado, si corresponde
- El solvente de reconstitución, si corresponde
- Origen del API o tecnología aplicada

–Documentación legal vigente: CPP o CLV


United States Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, MD 20993, USA

Email: CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov Telephone: (301) 796-4950

Certificate of a Pharmaceutical Product

DESARROLLO FARMACÉUTICO
(Guías ICH Q6A, Q6B, ICH Q8)

- Incluir la información acerca de los estudios desarrollados conducentes a la formulación de la dosis presentada, considerando dosificación y vía de administración.
- Compatibilidad del API con otros componentes de la fórmula
- Identificar y describir los atributos de la formulación y del proceso
  - Reproducibilidad de lote
  - Desempeño del producto terminado
  - Análisis de Calidad de éste
  - Características microbiológicas

PROCESO DE FABRICACIÓN

FABRICANTES Y RESPONSABLES DE CONTROLES DE CALIDAD
(Art. 29 DS 3/10, Norma N° 170)

- Nombre de Planta(s)
- Dirección(es) completa(s)
  - Incluir todas las plantas participantes
  - Detallar responsabilidades de cada una
  - Documentación legal vigente :
    Certificado GMP vigente para la(s) planta(s) directamente involucrada(s)

Proceso de fabricación

Descripción clave de fabricación

Letras y/o números:

Ej.:

El número de lote se conforma de 2 letras y 4 dígitos :

Las primeras letras denota el orden correlativo interno de lote fabricado hasta la fecha: **Ab**

El segundo y tercer dígito denota el mes en el que fue fabricado el lote **09**

El quinto y sexto dígito denota el año en el que fue fabricado el lote **17**

Lote N° **Ab0917**

Proceso de fabricación

Guía ICH Q8; Norma N°170

Descripción del proceso de fabricación y controles

- Diagrama de Flujo con detalles
- Identificar el equipamiento utilizado
- Debe explicarse la selección y optimización del proceso de fabricación, en particular sus aspectos críticos.
- Cuando corresponda el procedimiento de esterilización debe ser explicado y justificado.

Proceso de fabricación

Controles de pasos críticos e intermedios
(Guías ICH Q8, Q2A, Q2B, Q6A,Q6B)

- Deben identificarse los pasos críticos y los puntos en los que se llevan a cabo los controles del proceso, las pruebas iniciales, intermedias o los controles del producto final.

- Se deben presentar rangos numéricos a cumplir, ej % de agua en un liofilizado, actividad del API, tiempo de disolución.

- Se debe informar ensayos de Calidad y Control sobre **productos intermedios** aislados durante el proceso.

MA Validados y Especificaciones a Cumplir

Proceso de fabricación

Validación y/o evaluación del proceso

Norma N°170, Guías ICH Q6B, ICH Q2

- Se deben proporcionar descripción, documentación y resultados de los estudios de validación y / o evaluación para los pasos críticos utilizados en el proceso de fabricación, estos incluyen los procesos de

  - esterilización
  - llenado aséptico
  - liofilización
  - otros

Control de excipientes

De todos los componentes de la fórmula

Art. 32 DS3/10

- Demostrar la **compatibilidad del API** con los excipientes de la formulación (Guía ICH Q6B)
- Adjuntar la lista de excipientes, concentración, justificando su uso (Guía ICH Q3C and Q6B)
- Especificaciones de Calidad-**Monografías** (Farmacopeas DS3/10, Guías ICH Q6A y Q6B)
- Excipientes de origen Humano o Animal debe proporcionar información sobre los **agentes adventicios** (Guías Q5A, Q5D, and Q6B)
- Declarar **nuevos excipientes**: por primera vez en un producto farmacéutico o nueva vía de administración**.**

  (Guías ICH **Q5A, Q5D, and Q6B)**

Control del producto terminado

EPT (DS3/10, Art 32, N°6; Q3B, Q6A, Q6B)

- EPT para Liofilizado:
  - Descripción:
  - Identidad del API
  - Disolución
  - Redispersión
  - Actividad biológica o potencia
  - pH, cuando corresponda
  - Endotoxinas bacterianas, Esterilidad
  - Actividad inmunológica si corresponde
- EPT solvente adjunto
- EPT producto reconstituido

Indicando los MA respectivos

Formato editable

Control del producto terminado

Análisis de lotes

(Guías Q3B, Q3C, Q6A, and Q6B)

- Debe presentar CoA de lotes evaluados en la etapa de desarrollo del producto:
  - Identificando lote
  - Fecha de fabricación y expiración
  - Planta Fabricante
  - Envase primario
  - Análisis de evaluación con resultados de acuerdo a EPT vigentes.

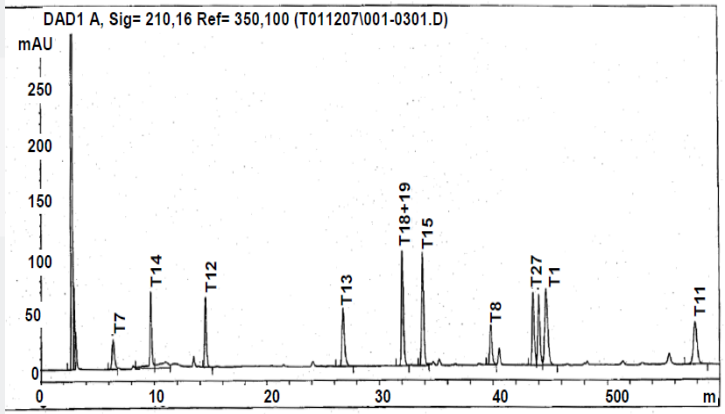
Control del producto terminado

Metodología Analítica

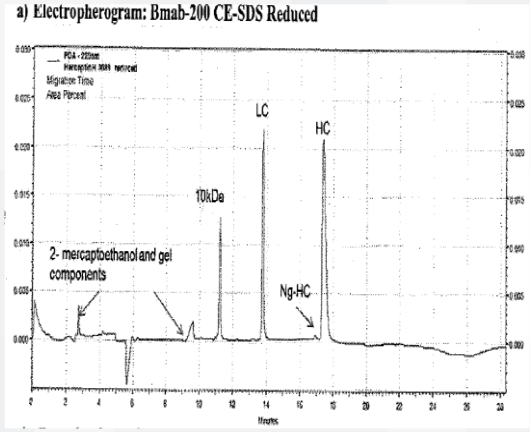
(Q2A, Q6A, Q6B, DS 3/10, Art.32)

- MA completa, en detalle de origen y en español
- Materiales o Estándares de referencia, o presentados en el API
- Registros gráficos

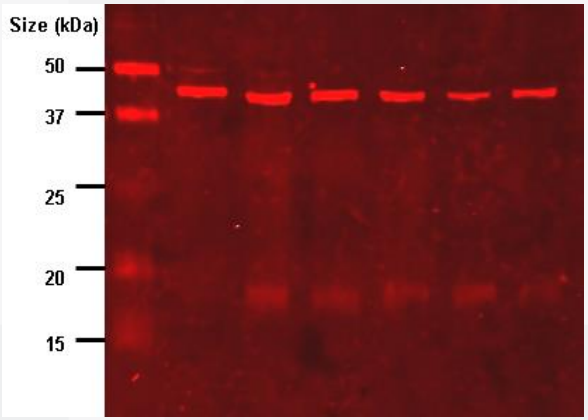
Cromatograma HPLC-DAD



Electroferograma



Western Blot



Control del producto terminado

Validación de MA (Q2A, Q2B, and Q6B; DS 3/10, Art. 32 d)

La planta que realiza los EE debe validar previamente los MA a aplicar:

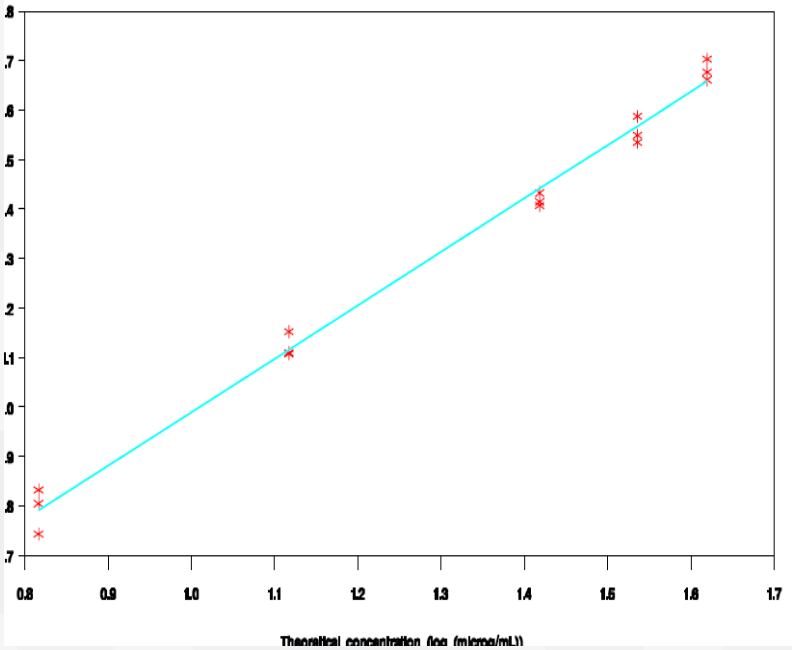
Linealidad y Rango

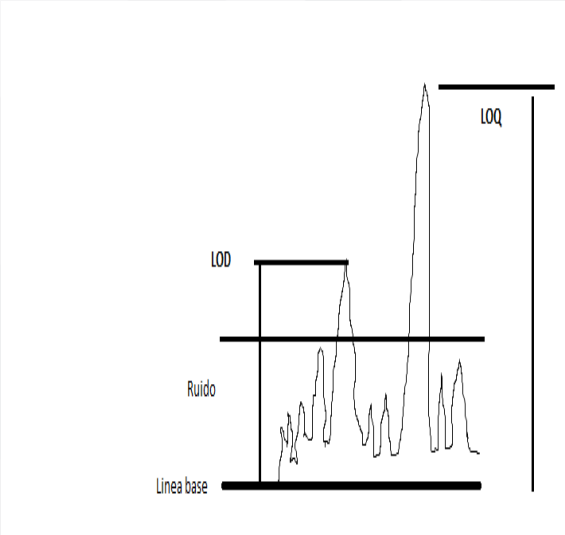
Precisión

Exactitud

LoD; LoQ

Sensibilidad





Métodos Farmacopeicos:

Deben demostrar idoneidad del método

Control del producto terminado

Caracterización de impurezas (Guías ICH Q3B, Q5C, Q6A y Q6B)

Justificación de las EPT (Guías ICH Q3B, Q6A, and Q6B)

Debe presentar

-Caracterización de Impurezas: si es que éstas no fueron evaluadas en el API

- Justificar EPT de acuerdo a Guías ICH

Sistema envase-cierre

Descripción de envases Primario y Secundario

(Guía ICH Q6B, DS 3/10)

Envase adecuado considerando

-protección contra la humedad y la luz,

-compatibilidad de los componentes del envase

-la seguridad del tipo de envase primario

-reproducibilidad de la dosis entregada del dispositivo, cuando se presenta como parte del producto farmacéutico

Envase secundario: breve descripción.

Todo rotulado, impreso o etiquetado en español

Estabilidad

Evaluaciones realizadas por planta que valida MA

(DS3/10, Art.32-7a; ICH Q1A, Q1B, Q3B, Q5C, Q6A)

Presenta Diseño:

- Fórmula del producto a evaluar
- Identificación de lotes
- Fabricante de lotes evaluados
- Descripción de envase primario
- Especificaciones a cumplir
- Metodología analítica utilizada
- Gráficos con evaluaciones estadísticas…

Condiciones de almacenaje:

temperatura / %HR

Tiempos de análisis:

largo plazo

acelerado

intermedio

Estabilidad

Evaluaciones realizadas por planta que valida MA

(Guías DS3/10, Art.32-7a; ICH Q1A, Q1B, Q3B, Q5C, Q6A)

Las Tablas con resultados deben incluir:

- Fórmula del producto a evaluar
- Identificación de lotes
- Fabricante de lotes evaluados
- Descripción de envase primario
- Especificaciones a cumplir
- Temperatura / %HR

Estabilidad

Protocolo de estabilidad post-aprobación y compromisos (Guías ICH Q1A y Q5C)

Debe presentar compromiso de estabilidad de por lo menos

1 lote cada año de acuerdo a lo indicado en las Guías ICH respectivas.

Si está iniciado, debe presentar lotes en evaluación

Estabilidad

Producto reconstituido de acuerdo a la Guía (ICH Q6B; Guía EMA CPMP/QWP/159/96)

Demostrar Compatibilidad y condiciones microbiológicas

Al reconstituir con solvente o soluciones parenterales debe presentar:

- **Estabilidad** del producto reconstituido
- Tiempo de eficacia de la solución lista para el uso
- Si el producto no contiene preservantes

Conforme a la Guía de la EMA para productos inyectables sin preservantes, después que se abren por primera vez y desde un punto de vista microbiológico el producto debería ser usado de inmediato.

- Incorporar información a rótulo y folletos.

Rótulos de MM/V y Clínico

Debe incluir:

- Fórmula completa
- Solvente recomendado si éste no va adjunto
- Condiciones de almacenaje en uso al diluir, con temperatura y tiempo máximo de mantención de acuerdo a lo demostrado en los EE respectivos.

Formato editable

REFERENCIAS

1. **Decreto Supremo N° 3 del año 2010**. Reglamento del sistema nacional de control de los productos farmacéuticos de uso humano. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud Pública
2. **Norma Técnica N° 170 del año 2014**. De Registro Sanitario de Productos Biotecnológicos derivados de Técnicas de DNA Recombinante.
3. **Resolución Exenta N° 4115 del año 2013.** Aprueba Guía de Requisitos para solicitar el registro sanitario de Vacunas ante el Instituto de Salud Pública
4. Recomendaciones para la evaluación de Productos Biotecnológicos Similares (PBS). Comité de expertos en estandarización biológica, 2009, OMS.
5. Guideline on comparability of biotechnology-derived medicinal products after a change in the manufacturing process, 2007, EMA
6. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues, 2014, EMA
7. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins, 2007, EMA
8. Guideline on similar biological medicinal products, 2005, EMA
9. **http://www.ema.europa.eu/ema/**
10. **http://www.fda.gov/default.htm**
11. **http://www.whocc.no/**
12. **http://www.who.int/es/**

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

"CAMBIO DE FABRICANTE"
SITIO DE FABRICACIÓN DE PRODUCTO TERMINADO Y PRINCIPIO ACTIVO

Q.F. Andrea Pando S.

Cambio de Fabricante

Nuevo sitio de fabricación de producto terminado.

- **Art. 69º**: indica que en el caso que se requiera un cambio de fabricante, se deberá solicitar un nuevo registro. (D.S.3/10)
- Proceso de fabricación terminado corresponde hasta el envasado primario.
- **NUEVO REGISTRO SANITARIO**

Fabricante de principio activo.

- Prestación: "Cambio o ampliación de fabricante de producto farmacéutico". (Art.179° D.S.3/10)
- Código arancelario 4111028.
- **MODIFICACIÓN MAYOR**

Requisitos Generales

Requisitos de solicitud de Registro ordinario o modificación.

Justificación técnica de la inclusión del nuevo fabricante (y proceso, en caso que cambie).

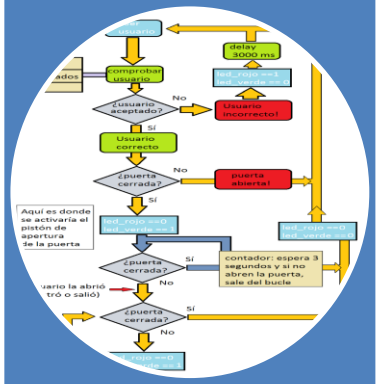


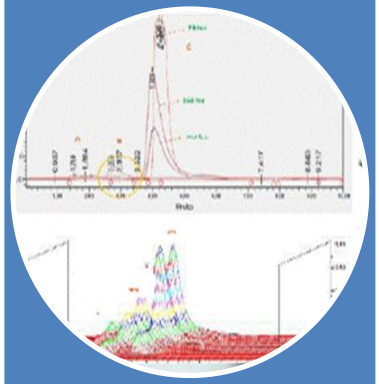
Diagrama de flujo y descripción del proceso de fabricación, que incluya los controles de proceso que se realizan.

Validación del proceso de fabricación.

Requisitos Generales.
Nuevo sitio de fabricación de producto terminado.

Certificado GMP de la nueva planta de fabricación.

Actualización de la información (ej.: historial de cambios)



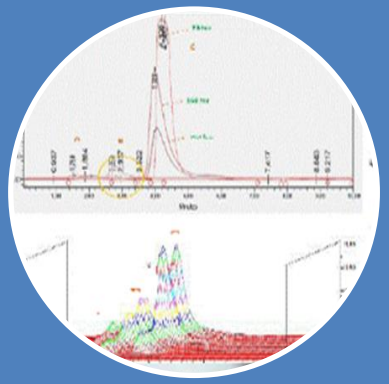
Estudio de estabilidad con lotes obtenidos con el nuevo proceso.

Estudios comparativos.

- Entre sitio aprobado y el nuevo sitio propuesto. (Etapas, equipamiento, escala, etc.)

Requisitos Generales.
Nuevo fabricante de API.

Certificado GMP de la nueva planta de fabricación. (Incluir fabricación de API)



Estudio de estabilidad con lotes obtenidos con el nuevo API.

Estudios comparativos.

- Lotes de API obtenidos por ambos procesos. (controles de proceso, especificaciones de calidad).

Lineamientos y Guías utilizados.

1. **OMS para vacunas**
   - Directrices sobre procedimientos y requisitos para cambios en las vacunas. TRS993 (Informe 65°) (Anexo 4)
     (http://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex4_Guidelines_changes_to_approved_vaccines_eng.pdf?ua=1)

2. **ICH comparabilidad**
   - Comparabilidad de Cambios en el proceso de manufactura de productos Biotecnológicos /Biológicos (Q5E)
     (http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q5E/Step4/Q5E_Guideline.pdf)

3. **FDA**
   - Guía para la Industria: Cambios en solicitudes aprobadas de productos Biotecnológicos y Biológicos.
     (https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM124805.pdf)

- **4. EMA**
  - Directrices sobre Niveles de cambios y documentación a presentar. (2013/C 223/01)
    (http://eur- lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:223:FULL:EN:PDF)

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Protocolo Resumido de Producción y Control de Lotes

Q.F. Yanet Hechavarría Núñez

Entorno Regulador Internacional

TRS 822, Annex 2 "Guidelines for national authorities on quality assurance for biological products

TRS 978, Annex 2 "Guidelines for independent lot release of vaccines by Regulatory Authorities"

Liberación de lotes:

- Función de la Autoridad Reguladora de Medicamentos.
- Aplicable a vacunas y otros productos biológicos.
- Evaluación de cada lote previo a su comercialización.
- Se basa como mínimo en la revisión del Protocolo Resumen, suplementado por certificado liberación ARN de origen o Laboratorio Nacional de Control (LNC) de origen y en algunos casos, por ensayos de control de calidad, independientes de los que realiza el fabricante.

Protocolo resumen ("lot summary protocol"): Documento que resume todas las etapas de fabricación y resultados para un lote de vacuna. Certificado y firmado por la persona responsable de la compañía de fabricación.

Entorno Regulador Internacional

TRS 978, Annex 2 "Guidelines for independent lot release of vaccines by Regulatory Authorities"

Importante:

- El formato y contenido del protocolo es aprobado por la ARN/LCN durante la evaluación de la solicitud de registro.
- Si cambia el formato como resultado de cambios en el proceso de fabricación o controles de calidad, debe ser aprobado por la ARN/LNC.
- ARN/LCN deben asegurarse que la última versión del registro (etapas del proceso, controles, especificaciones), esté reflejada en el protocolo resumen.

Entorno Regulador Nacional

DS N° 3 Título VII: DE LA CALIDAD

DEL CONTROL DE SERIE (artículos 180-186)

- El ISP, por resolución, podrá someter a control de serie, en forma temporal o permanente, a cualquier producto, teniendo en consideración su naturaleza, la variabilidad de los métodos de análisis empleados en su control u otras razones debidamente fundamentadas.
- Determinará, por resolución, la realización de todo o parte de los ensayos o análisis incluidos en las especificaciones de producto terminado, autorizados en el respectivo registro sanitario y su frecuencia para cada producto.
- Todos los productos biológicos deberán someterse al procedimiento de control de serie.

Entorno Regulador Nacional

Resolución Exenta N° 108 de 22-01-2016: "Control de Serie".

- Proceso de evaluación de lotes o sublotes de productos farmacéuticos, incluidos los biológicos, importados o fabricados nacionalmente.
- Realizado de manera previa a su distribución y/o uso, el cual es ejecutado por el, ISP a través del ANAMED, específicamente el Laboratorio Nacional de Control.
- Se revisan los antecedentes de producción y control, así como el análisis de laboratorio de cada lote o sublote.
- Documentación: Protocolo Resumido de Fabricación y Control, entre otros documentos.

Resolución Exenta N° 4115 de 12-12-2013 "Guía de Requisitos para solicitar el Registro de Vacunas ante el Instituto de Salud Pública".

- Inciso c) Información Técnica: Protocolo Resumido de Producción y Control de lote (acorde guías OMS o aprobado por ARN origen en caso nueva vacuna que no disponga guía OMS específica).

Contenido del Protocolo Resumen

General.

- Identificación del fabricante.
- Número de registro.
- Sitio(s) de fabricación (para cada granel, granel final, producto final).
- Nombre del producto, número de lote.
- Tamaño de lote.
- Fecha de vence.
- Fecha de fabricación.
- Diagrama de flujo: trazabilidad del proceso de los principales componentes, incluyendo números de lotes.
- Cepas, bancos células: identificación, número lote, número de pases.
- Proceso de fabricación (cultivo, fermentación purificación, inactivación, etc): lote, tamaño lote, fecha, especificaciones y resultados controles de los productos intermedios.
- Formulación: cantidad de los componentes, lotes, volumen granel, condiciones almacenamiento, controles.

Específico.

- Guías de vacunas emitidas por OMS: Vaccine Standardization **http://www.who.int/biologicals/vaccines/en/**.
- Guías de vacunas y hemoderivados emitidas por EDQM: Human OCABR Guidelines https://www.edqm.eu/en/human-ocabr-guidelines

EJEMPLO
Vacuna Hepatitis B recombinante

WHO Technical Report Series No. 978, 2013

1. Summary information on the final vaccine lot

International name: _____
Trade name: _____
Batch number(s): _____
Finished product (final vaccine lot) _____
Final vaccine bulk: _____
Type of container: _____
Total number of containers in this batch: _____
Number of doses per container: _____
Composition (antigen concentration)/
volume single human dose: _____
Date of last potency test by the manufacturer: _____
Date of expiry: _____
Storage temperature: _____
Product licence (marketing authorization) number: _____
Marketing authorization issued by: _____
Name and address of manufacturer: _____
Name and address of product licence holder
(if different from manufacturer): _____

2. Production information

Batch number(s) of aqueous bulk(s): _____
Site(s) of manufacture of aqueous bulk(s): _____
Date of manufacture of aqueous bulk: _____
Site of manufacture of finished product
(final vaccine lot): _____
Date of manufacture of finished product (final vaccine lot): _____

A genealogy of the lot numbers of all vaccine components used in the formulation of the final product is useful supplementary information.

The following sections are intended for reporting the results of the tests performed during the production of the vaccine.

3. Starting materials

The information requested below is to be presented on each submission. Full details on master and working seed lots and cell banks should be provided upon first submission only and whenever a change has been introduced.

Cell banks

Source of HBsAg (expression system): _____
Master cell bank (MCB) lot number and preparation date: _____
Population doubling level (PDL) of MCB: _____
Date of approval of protocols indicating compliance
with the requirements of the relevant monographs
and the marketing authorization: _____
Manufacturer's working cell bank (MWCB) lot number
and preparation date: _____
Population doubling level (PDL) of MWCB: _____
Date of approval of protocols indicating compliance
with the requirements of the relevant monographs
and the marketing authorization: _____
Production cell lot number: _____
Storage condition: _____

Identification of cell substrate
Method: _____
Specification: _____
Date of test: _____
Result: _____

Nature and concentration of antibiotics or
selecting agent(s) used in production cell culture
maintenance medium: _____
Identification and source of starting materials used in
preparing production cells, including excipients and
preservatives (particularly any materials of human
or animal origin, e.g. albumin, serum): _____

EJEMPLO
Vacuna Hepatitis B recombinante

8. Final vaccine lot

Batch number: _____
Date of filling: _____
Type of container: _____
Filling volume: _____
Number of containers after inspection: _____

Appearance
- Method: _____
- Specification: _____
- Date of test: _____
- Result: _____

Identity
- Method: _____
- Specification: _____
- Date of test: _____
- Result: _____

Bacteria and fungi
- Method: _____
- Media and temperature of incubation: _____
- Volume inoculated: _____
- Date when test started: _____
- Date when test ended: _____
- Result: _____

pH
- Method: _____
- Specification: _____
- Date of test: _____
- Result: _____

Adjuvant content
- Method: _____
- Specification: _____
- Date of test: _____
- Result: _____

Protein content (or calculated value)
- Method: _____
- Specification: _____
- Date of test: _____
- Result: _____

Degree of adsorption (if applicable)
- Method: _____
- Specification: _____
- Date of test: _____
- Result: _____

Potency:

In vitro assay
- Method: _____
- Batch number of reference vaccine and assigned potency: _____
- Specification: _____
- Date of assay: _____
- Result: _____

If an in vivo assay is used (may be performed at final bulk stage)
- Species, strain, sex and weight specifications: _____
- Number of mice tested: _____
- Dates of vaccination, bleeding: _____
- Date of assay: _____
- Batch number of reference vaccine and assigned potency: _____
- Vaccine doses (dilutions) and number of animals responding at each dose: _____
- ED_{50} of reference and test vaccine: _____
- Potency of test vaccine vs reference vaccine with 95% fiducial limits of mean: _____
- Validity criteria: _____
- Date of start of period of validity: _____

PROCEDIMIENTO PARA APROBACIÓN PROTOCOLO

1. **Nuevas solicitudes de registro vacunas:** se solicita durante Admisibilidad o como parte del Ordinario o Término Probatorio de antecedentes adicionales.
2. **Vacunas registradas:** se solicitó mediante Ordinario (21-02-2017) dirigido a Director Técnico, se incluyó listado de la vacunas aprobadas en cada caso.
3. **Resultados del proceso de evaluación:**

- Ordinarios solicitud enviados: 19 (156 vacunas).
- Respuestas de titulares:
  a. Recibidas: 12 (92 vacunas; 6 vacunas omitidas; 2 registro cancelado).
  b. Pendiente (prórroga): 3 (51 vacunas).
  c. No respondieron: 3 titulares (4 vacunas).
  d. No presentan por suspensión registro: 1 titular (1 vacuna).
- Documentación recibida
  a. Protocolos para 1 lote:72.
  b. Modelo protocolo:14.
  c. Documentación no corresponde a protocolo:6.

PRÓXIMOS PASOS

1. **Enviar Ordinario a cada titular comunicando aspectos detectados durante la revisión** (especificar protocolo en blanco y formato editable).

2. **Establecer período de tiempo para la respuesta** (análisis caso a caso)**.**

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Denominación de Vacunas

Q.F. Eugenia Cabrera A.

Es aplicable en la evaluación:

- **Nombre propuesto en la inscripción del registro.**
- **Renovaciones y Modificaciones al registro.**
- **Otro trámite en el que se constate que la denominación de la vacuna no cumple con lo establecido.**

Esquema:

NOMBRE + FORMA FARMACÉUTICA + POTENCIA + (DCI)

NOMBRE:

- Puede ser el nombre comercial (nombre fantasía) o la denominación común internacional (DCI).
- Debe cumplirse los Artículos 82 y 83° del D.S. N° 3/2010.
- Se omitirá los símbolos correspondientes a Marca Registrada ®/™
- En uso exclusivo en niños se agrega la palabra PEDIÁTRICO.
- Si no tiene nombre comercial:

DCI + Forma Farmacéutica + Potencia

Esquema..

FORMA FARMACÉUTICA:

- Suspensión inyectable
- Solución inyectable
- Liofilizado para solución o suspensión inyectable
- Suspensión oral

Si el producto se presenta en vial o en jeringa prellenada, esto no será agregado en la denominación del producto, pero si se agregará en la fórmula, rótulos, y en los folletos de información al profesional y al paciente.

En el caso de que el producto esté acompañado de solvente, se especificará después de la potencia

Esquema..

POTENCIA:

La potencia quedará expresada cuando se trate solo de un principio activo, en el caso de más de un principio activo se omitirá en el nombre y se especificaran solo en los folletos y en los rótulos.

Quedará expresada por dosis unitaria:

5 µg /1 mL ; 5 µg en el caso de un liofilizado;

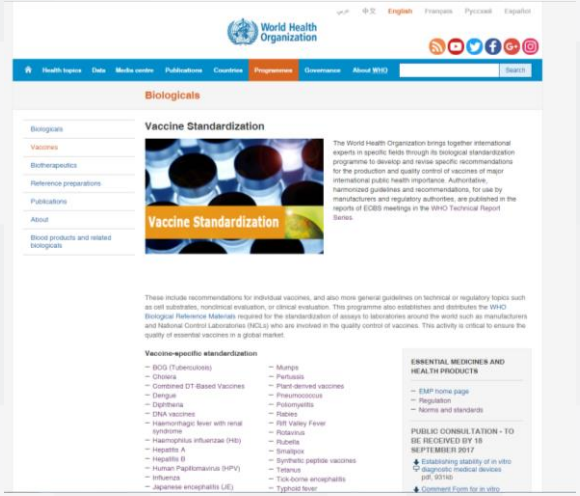
también puede expresarse en unidades, por ejemplo: 2000 U.

Esquema..

DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL (DCI):

El DCI (en español) deberá corresponder a lo declarado en las referencias oficiales de acuerdo al siguiente orden de prioridad:

1° **Serie de Informes Técnicos de la OMS**
2° Farmacopea Europea
3° EMA
4° FDA



http://www.who.int/biologicals/vaccines/en/

Algunos ejemplos de DCI de OMS:

Grupo	Sub grupo	DCI OMS
Vacunas virales	Hepatitis A	Vacuna hepatitis A inactivada
	Parotiditis	Vacuna parotiditis viva
	Rubeola	Vacuna rubeola viva, atenuada
	Rotavirus	Vacuna rotavirus viva, atenuada, oral serotipo(s) del virus.
	Papiloma humano HPV	Vacuna como particulas del virus papilomavirus recombinante humano (especificando el tipo y el nombre de la proteina recombinante).
Vacunas Bacterianas	BCG	Vacuna BCG liofilizada.
	Tetánica	Vacuna tetánica adsorbida.
	Meningococo	Vacuna meningocócica polisacárido Grupo A, C, Y y /o W135)
Vacunas combinadas	Diftérica, tetánica, pertússis, poliomielitis y haemophilus influenzae tipo B	Vacuna conjugada diftérica, tetánica, pertúsica acelular, poliomielítica inactivada y haemophilus influenzae tipo B (adsorbida).

Ejemplos de denominación de vacunas:

1.- ABCD Liofilizado para suspensión inyectable 160 U, con solvente (Vacuna Hepatitis A inactivada)

2.- EFGH Suspensión inyectable (Vacuna conjugada Meningocócica Grupo C)

3.- IJKL Suspensión inyectable (Vacuna conjugada adsorbida Diftérica, Tetánica, Pertúsica acelular, Hepatitis B recombinante, poliomielítica inactivada y Haemophillus influenzae Tipo B)

Instituto de Salud Pública
Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Gracias

DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS