

Norma Técnica Guía Técnica G-MOVAL 01.

Guía Técnica para la presentación de modificaciones, post demostración de Equivalencia Terapéutica, a procesos productivos validados de productos farmacéuticos sólidos orales, soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa.

Departamento Agencia Nacional de Medicamentos

Instituto de Salud Pública de Chile

Versión 3.0

Junio 2024

ÍNDICE

GLOSARIO

1. INTRODUCCIÓN
 2. OBJETIVO
 3. ALCANCE
 4. ASPECTOS GENERALES
 - 4.1. Condiciones de referencia
 - 4.2. Ensayos oficiales
 - 4.3. Cambios no incluidos en este documento
 - 4.4. Cambios múltiples
 5. CAMBIOS EN LA FORMULACIÓN
 - 5.1. Formulaciones de liberación inmediata, soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa.
 - 5.2. Formulaciones de liberación modificada
 - 5.2.1. Excipientes que no controlan la liberación del principio activo
 - 5.2.2. Excipientes que sí controlan la liberación del principio activo
 6. CAMBIOS EN EL SITIO DE FABRICACIÓN
 7. CAMBIOS EN EL TAMAÑO DE LOTE
 8. CAMBIOS EN LA MANUFACTURA
 - 8.1. Cambios en el proceso de manufactura
 - 8.2. Cambios en el equipo de manufactura
 9. CAMBIO O INCLUSIÓN DE FABRICANTE DE PRINCIPIO ACTIVO
- ANEXOS
- I. MÉTODOS DE DISOLUCIÓN
10. REFERENCIAS

GLOSARIO

Análisis de riesgo:

Se trata de un análisis documentado y consiste en la estimación del riesgo asociado en conjunto con los peligros identificados. Es el proceso cualitativo o cuantitativo de vincular la probabilidad de ocurrencia y la gravedad de los daños. En algunas herramientas de manejo de riesgo, la habilidad de detectar el daño (detectabilidad), también es un factor en la estimación del riesgo. Para efectos de esta norma, el análisis de riesgo se realiza en torno a los cambios ejecutados y su impacto sobre el proceso productivo y las características del medicamento que se trate, y como consecuencia de éstos, sobre la validación del referido proceso y la condición de equivalente terapéutico de aquel.

Área colindante o cuadras adyacentes:

Sitio continuo o sin interrupciones o un conjunto de edificios en cuadras muy próximas, unidas o contiguas.

Aumento de escala:

Proceso de aumentar el tamaño del lote.

Autoridad sanitaria:

Entidad facultada legalmente que tiene la responsabilidad de aplicar la regulación sobre la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos en cada país. Esto incluye, entre varios, la revisión de los estudios, la revisión de las conclusiones de los estudios, la definición de qué laboratorios pueden hacer estudios de bioequivalencia y la realización de inspecciones y auditorías.

Biodisponibilidad:

Cantidad de un principio activo proveniente de una forma farmacéutica, que llega a la circulación sistémica y la velocidad con que esto ocurre.

Bioequivalencia:

Relación que se establece entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y cuya biodisponibilidad, después de ser administrados a la misma dosis molar, bajo las mismas condiciones, son similares a tal grado, que sus efectos son esencialmente los mismos.

Bioexención:

Es la prerrogativa de la autoridad regulatoria para eximir de la obligación de tener que presentar estudios *in vivo* para establecer o mantener la equivalencia terapéutica, la cual puede demostrarse mediante estudios *in vitro*.

Biolote (del inglés; biobatch):

Lote del producto formulado con el propósito de realizar una evaluación farmacocinética en un estudio de bioequivalencia/bioexención. Debe cumplir con la norma oficial de Buenas Prácticas de Manufactura.

Calidad técnica de un excipiente:

Conjunto de atributos y/o especificaciones evaluados a través de procedimientos de caracterización química, física y microbiológica. Puede abarcar parámetros con posible impacto en la calidad y comportamiento de la forma farmacéutica, que no sean habitualmente determinados en el control de calidad de la materia prima en cuestión.

Cambio de calidad técnica:

Cualquier cambio en alguno de los atributos o especificaciones que la definen. Quedan excluidos los cambios de un procedimiento analítico que sea equivalente o superior al modificado, sin ampliación de los límites de aceptabilidad.

Condiciones discriminativas:

Corresponden a aquellas condiciones que desde el desarrollo del producto farmacéutico se ha evaluado el poder discriminativo del ensayo respectivo (entre valores aceptables y aquellos que no lo son) y que demostró serlo.

Al realizar un ensayo en condiciones discriminativas asegura que éstas poseen la capacidad de rechazar lotes inaceptables de producto, a través de resultados de ensayo de disolución, ya sea por motivo de características inaceptables de biodisponibilidad o de la fabricación del producto. Otra definición de un ensayo de disolución discriminativo es la capacidad del ensayo para discriminar entre lotes fabricados con diferentes parámetros críticos del proceso de manufactura y/o atributos críticos de material (por ejemplo, atributos del principio activo) que puedan tener un impacto en la biodisponibilidad.

Correlación in vitro/in vivo (del inglés; in-vitro in-vivo correlation (IVIVC)):

Modelo matemático predictivo, basado en el sistema de clasificación biofarmacéutico que permite correlacionar la comparación entre velocidades de disolución o liberación de fármaco (estudio *in vitro*) y la biodisponibilidad entre 2 productos (estudio *in vivo*).

Equipos:

Utensilios, instrumentos y aparatos, automatizados o no automatizados, mecánicos o no mecánicos, utilizados para elaborar el medicamento, incluyendo los utilizados para su envasado.

Disminución de escala:

Proceso de disminuir el tamaño del lote.

Lote piloto:

Lote elaborado por medio de un procedimiento plenamente representativo, que simula el utilizado para la escala industrial.

Excipientes multifuncionales:

Son aquellos que cumplen funciones múltiples en una determinada formulación.

Formulación:

Listado de los ingredientes y composición de la forma farmacéutica, incluyendo la composición de los solventes que se dispongan para su preparación, administración y uso.

Liberación:

Proceso mediante el cual un principio activo presente en una forma de dosificación llega a estar disponible para su absorción. En el caso de las formas farmacéuticas sólidas o en aquellas en las que el medicamento no está previamente disuelto, el proceso de liberación comprende la desintegración de las primeras y, en ambas, la disolución del principio activo en los fluidos corporales. En cualquier caso, el principio activo debe estar en condiciones aptas para su absorción.

Liberación controlada:

Liberación del principio activo de cualquier formulación diseñada con el objeto de lograr un patrón cinético predeterminado para la cesión del principio activo.

Liberación inmediata:

Tipo de liberación del principio o los principios activos que no está deliberadamente modificada por un diseño de formulación particular ni por un método de fabricación especial. En el caso de una forma farmacéutica sólida, el perfil de disolución del principio activo, depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas.

Liberación extendida:

Tipo de liberación modificada, la que a su vez incluye la Liberación Prolongada, Sostenida y Repetida.

Liberación modificada:

Este tipo de liberación se consigue por una formulación particular o por un método de fabricación especial que busca controlar la liberación del principio activo en el lugar de acción. Las formas farmacéuticas de liberación modificada incluyen las formas farmacéuticas de liberación prolongada, de liberación entérica o retardada y de liberación pulsátil o secuencial.

Liberación prolongada (*prolonged release*):

Tipo de liberación que no cede el principio activo inmediatamente después de su administración, esta es lo bastante lenta como para extender el intervalo de dosificación por un factor de dos o más veces.

Liberación repetida:

Tipo de liberación que cede el principio activo en intervalos de tiempo, el perfil de concentración plasmática, es similar al de liberación inmediata.

Liberación sostenida (*sustained release*):

Tipo de liberación que permite la cesión rápida de una fracción o dosis del principio activo, seguido de una liberación gradual de la dosis remanente por un periodo de tiempo prolongado. Esta forma de liberación, evita los altibajos de concentraciones plasmáticas, característicos de la administración sucesiva de formas farmacéuticas de liberación inmediata y de liberación repetida. Dosis inicial rápida.

Serie o Lote:

Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado, que se realiza en un solo ciclo productivo o a través de etapas continuadas, que se caracteriza por su homogeneidad.

Subserie o Sublote: Fracción específica e identificada de un lote.

Lote Validado:

Lote que participó del estudio de validación de proceso de manufactura satisfactorio. Aplica también a los lotes fabricados posteriores a la demostración de la validación.

Mecanismo operativo:

Reglas o conceptos que gobiernan la operación del sistema.

Producto farmacéutico o medicamento:

Es cualquier sustancia, natural o sintética, o mezcla de ellas, que se destine al ser humano con fines de curación, atenuación, tratamiento, prevención o diagnóstico de las enfermedades o sus síntomas, para modificar sistemas fisiológicos o el estado mental en beneficio de la persona a quien le es administrado. Se consideran productos farmacéuticos las materias primas activas, los preparados farmacéuticos, las especialidades farmacéuticas y los medicamentos herbarios tradicionales.

Proceso:

Conjunto de acciones seguidas para llegar al resultado esperado.

Rango:

Medida, o límites entre los cuales las variaciones son aceptables.

Principios activos con margen terapéutico estrecho:

Se conoce como principios activos de estrecho margen terapéutico (NTI de su sigla en inglés Narrow Therapeutic Index) a aquellos que, producto de pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos pueden provocar serias fallas terapéuticas (concentraciones subterapéuticas) o bien reacciones adversas serias (concentraciones supra-terapéuticas). Esto se debe a que la curva dosis respuesta presenta una pendiente pronunciada, lo que se traduce en que pequeños cambios en las concentraciones plasmáticas generan variaciones importantes en los resultados clínicos.

Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB):

Marco científico para clasificar los principios activos sobre la base de su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico y la evaluación crítica de los excipientes, el SCB toma en cuenta los principales factores que gobiernan la magnitud y velocidad de absorción de los principios activos (exposición) a partir de las preparaciones farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, y administradas por vía oral: Disolución, Solubilidad y Permeabilidad intestinal.

Solución acuosa:

Forma farmacéutica en la cual el principio activo es soluble en agua a la concentración y pH de la formulación, sin la presencia de excipientes que puedan actuar como facilitadores de la solubilidad (tensioactivos, carriers, cosolventes entre otros), y en donde el principio activo esté totalmente biodisponible (vía oral) o libre para ejercer su acción farmacológica.

Transferencia tecnológica del proceso productivo:

Procedimiento lógico desarrollado para controlar la transferencia de cualquier proceso productivo entre los sitios de desarrollo y manufactura del producto o entre sitios de manufactura, junto con su documentación y experticia profesional.

Validación analítica:

Es el establecimiento de la evidencia documental sobre la cual un procedimiento analítico conducirá, con un alto grado de seguridad, a la obtención de resultados precisos y exactos dentro de las especificaciones y atributos de calidad previamente establecidos.

1. INTRODUCCIÓN

El Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano (Decreto Supremo N°3 de 2010, del Ministerio de Salud; incluyendo sus actualizaciones y normas complementarias) contiene las regulaciones para el Registro Sanitario de Medicamentos en Chile y establece las directrices que deben cumplir aquellos productos que deben validar sus procesos de manufactura, especialmente los medicamentos bioequivalentes y de referencia, donde esta condición es obligatoria.

Si bien, todo cambio que se realice a un medicamento o a su proceso productivo, tras su aprobación inicial por parte de la autoridad, debe ser documentado en el registro sanitario, particularmente en el caso de cambios sustantivos, éstos deben ser ingresados al Instituto para su evaluación y posterior aprobación, si procediere, asegurando que las condiciones de calidad con las que fueron aprobados se mantengan íntegras durante la vigencia del registro sanitario.

Con el fin de establecer criterios para la presentación y evaluación de los cambios post-aprobación para productos con su proceso de manufactura previamente validado, se emite el presente documento que incluye los aspectos fundamentales que el titular de registro debe considerar en la solicitud que presente a las autoridades sobre los cambios que propone implementar en su producto, de manera que permita al ISP determinar si el medicamento mantiene la validación del proceso después del cambio, o bien, precisa de nuevos estudios para mantener esta condición.

Lo anteriormente descrito será catalogado según el tipo, número y magnitud del cambio propuesto.

En la presente guía se consideran 5 tipos de cambios o modificación:

- a) Cambios cualitativos o cuantitativos de los excipientes de la formulación;
- b) Cambios del sitio de manufactura;
- c) Cambios en la escala de manufactura (aumento o disminución de tamaño de lote);
- d) Cambios en la manufactura (proceso y equipos);
- e) Cambio, ampliación o regularización de fabricante(s) de principio(s) activos(s).

Según corresponda, este documento define hasta 3 niveles de cambio en cada acápite, así como las pruebas requeridas para cada nivel, incluyendo los análisis fisicoquímicos, pruebas analíticas, pruebas de fabricación y controles, pruebas de disolución, perfiles de disolución comparativos (PDC) y/o los estudios de bioequivalencia/bioexención (si aplica); así como la documentación que debe respaldar el cambio correspondiente.

Con todo, tratándose de medicamentos que cuenten con autorización o registro sanitario vigente otorgado por alguna de las Agencias Reguladoras de Medicamentos de Alta Vigilancia determinadas en la reglamentación farmacéutica y dependiendo de los niveles de cambio introducidos en el proceso, formulación o fabricante del producto que se trate, podrán demostrar su validación y equivalencia terapéutica por homologación de la

certificación de equivalencia terapéutica que trata el artículo 221 bis del Decreto Supremo N° 3/2010, del Ministerio de Salud y ya referido.

2. OBJETIVO

Establecer los criterios de evaluación y la información requerida para las solicitudes de cambios posteriores a la aprobación de la validación del proceso de manufactura de productos farmacéuticos, según corresponda, a fin de asegurar la mantención de la equivalencia terapéutica e intercambiabilidad y la calidad del producto, según proceda.

3. ALCANCE

Esta norma técnica entrega lineamientos para la presentación de modificaciones o cambios en la formulación, los procesos o los lugares asociados a la producción, cualquiera de éstos ejecutados post aprobación y tratándose de: productos farmacéuticos sólidos orales de liberación inmediata y modificada; así como de productos farmacéuticos en solución acuosa o en polvos/liofilizados para reconstituir una solución acuosa; cualquiera de los cuales que posea su proceso de manufactura validado previamente ante la autoridad sanitaria, condición que debe ser mantenida a través de los distintos cambios que puede experimentar el medicamento durante su ciclo de vida.

4. ASPECTOS GENERALES

Para efecto de evaluación de los cambios propuestos, el interesado debe observar los siguientes criterios de aplicación:

4.1 Condiciones utilizadas como referencia

Las únicas condiciones de elaboración y composición autorizadas por el ISP son las consignadas en el registro sanitario del medicamento, según corresponda, y no aquellas basadas en los cambios precedentes no autorizados explícitamente en el respectivo registro.

- Producto con proceso validado: Los cambios serán comparados con las condiciones de los lotes utilizados en el estudio de validación y trazables al biolote o al lote de bioexención, según sea el caso.
En el caso que la acreditación de la validación previa se haya realizado por la vía abreviada, podrán ser requeridos al momento de la presentación del cambio los antecedentes que dieron respaldo a la reproducibilidad del proceso y que tuvo a la vista la agencia reguladora de medicamentos de alta vigilancia sanitaria que certificó previamente el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura. Para cumplir este requerimiento, al menos debe presentar el protocolo y reporte de la validación,

y una planilla de fabricación de alguno de los lotes de la validación o algún lote posterior.

- Producto de referencia: Los cambios serán comparados con las condiciones vigentes en el momento de la designación como producto de referencia por parte del Ministerio de Salud.

4.2 Ensayos de disolución aceptados

Corresponde a los métodos farmacopéicos y también a aquellos aceptados en el momento del registro sanitario.

4.3 Cambios no incluidos en la norma técnica

Los solicitantes deberán contactar al ISP para obtener información de cómo proceder, en caso de que ello sea factible.

4.4 Cambios múltiples

Se entiende por cambios múltiples a las modificaciones presentadas en forma sucesiva o simultánea entre los cambios de tamaño de lote y cambios en la manufactura (proceso y equipos), posteriores al registro sanitario. Se debe considerar que cuando exista un cambio de formulación, este debe ser solicitado en forma previa a los otros cambios, para que se produzca la trazabilidad necesaria con las solicitudes de otras modificaciones al proceso de fabricación (cambio de equipo, proceso, tamaño de lote).

El nivel correspondiente al cambio se determinará en forma acumulativa tomando como referencia la información consignada en el registro sanitario, debiendo presentar la documentación y estudios para el cambio de mayor nivel de riesgo entre todos los cambios individuales que lo componen.

Todo cambio realizado a un proceso validado, previamente ante la autoridad sanitaria, debe ser evaluado primeramente mediante un adecuado análisis de riesgo, el cual otorgará los puntos críticos del proceso y las pruebas a realizar. Para efectos de este análisis se podrán emplear las consideraciones expuestas en el documento “IQ Quality Risk Management Q9” de la ICH⁽³⁾.

5. CAMBIOS EN LA FORMULACIÓN

5.1 Para formulaciones de productos sólidos orales de liberación inmediata (convencional), soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para su reconstitución como soluciones acuosas.

- Esta sección incluye los cambios en excipientes y no incluye cambios en el principio activo, ya que éstos se considerarán en otro punto de esta norma.
- Los cambios en la composición que tienen el efecto de agregar o eliminar un excipiente se definen en el Nivel 3.

- Para excipientes multifuncionales se le asignará la categoría funcional con el menor porcentaje de cambio permitido.
- Los niveles de cambio según la cantidad y el tipo excipiente en el peso total de la forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata se indican en la tabla 1.

Cambios en la formulación de formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata (convencional):

TABLA 1. NIVELES DE CAMBIO DE EXCIPIENTES

En la siguiente tabla se muestran los cambios para las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.

EXCIPIENTE (Categoría y Tipo)	PORCENTAJE (P/P) DE EXCIPIENTE EN EL PESO TOTAL DE LA FORMA FARMACÉUTICA	
	Nivel 1	Nivel 2
Desintegrantes		
Almidón *	± 3	± 6
Otros.	± 1	± 2
Aglutinantes	± 0,5	± 1
Lubricantes		
Estearato calcio	± 0,25	± 0,5
Estearato magnesio	± 0,25	± 0,5
Otros	± 1	± 2
Antiadherente		
Talco	± 1	± 2
Otros	± 0,1	± 0,2
Deslizantes		
Dióxido de silicio coloidal	± 0,25	± 0,5
Otros	± 0,1	± 0,2
Diluyente	± 5	± 10
Recubrimiento(1)	± 1	± 2
Totales absolutos (2)	No mayor al 5%	No mayor al 10%

Notas:

Los datos muestran el % p/p de excipientes comparado con el peso total de la forma farmacéutica.

(1) Se refiere a películas de recubrimiento o cubierta azucarada.

(2) Estos porcentajes representan el efecto total de todos los cambios en forma de un valor aditivo. Ejemplo: Si se cambia la cantidad, se elimina o se adiciona un componente, la suma de los cambios no puede ser mayor que los porcentajes totales y absolutos establecidos (Nivel 1: 5%, Nivel 2: 10%).

Para establecer los porcentajes de cambio de excipientes propuesto se tomará como referencia la composición cuali-cuantitativa aprobada del lote que fue utilizado para la demostración de Equivalencia Terapéutica y no la resultante de un cambio.

*El almidón glicolato de sodio o carboximetilalmidón se considera superdesintegrante, por lo tanto, su clasificación dentro de los desintegrantes es en “otros”.

Cambios en la formulación de soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para su reconstitución como soluciones acuosas:

Nivel 1: Cambios no mayores al 5% p/v en la cantidad de excipientes no críticos. Ejemplo: edulcorantes, viscosantes, agentes de tonicidad, entre otros. No permite cambios en excipientes que potencialmente podrían modificar el vaciamiento gástrico del principio activo. El cambio total no puede superar un 5% p/v en la formulación. En el caso de los productos para reconstituir, el cambio total se estimará empleando como referencia la formulación una vez reconstituido el producto.

Nivel 2: Cambios no mayores al 5% p/v en la cantidad de excipientes que potencialmente podrían modificar el vaciamiento gástrico. Cambios sobre un 5% p/v en la formulación de excipientes no críticos. El cambio total no puede superar un 10% p/v en la formulación. En el caso de los productos para reconstituir, el cambio total se estimará empleando como referencia la formulación una vez reconstituido el producto.

Cambios de Nivel 1:

Son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y comportamiento de la formulación. Ejemplo:

- Eliminación parcial o total de un ingrediente, cuyo propósito es afectar el sabor o color del medicamento, o un cambio en el ingrediente de la tinta de impresión por otro componente aprobado.
- Cambios en excipientes, expresados como un porcentaje (p/p o p/v) de la formulación total, menores o iguales a los porcentajes indicados en el Nivel 1 de la Tabla 1 y sobre los porcentajes aplicables a las soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa.

Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio o inclusión se indican en la Tabla 1.1.

TABLA 1.1. CAMBIOS DE NIVEL 1. COMPOSICIÓN.

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación necesarios para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Fórmula propuesta en formato Excel y Especificaciones de Producto Terminado en formato Word.	Presentar documentos requeridos.
3. Certificado de Análisis de un lote de producto terminado con los cambios propuestos.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
4. Reporte Final de la Prueba de Disolución (Ensayo A) o Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07.	No se requieren.

5. Reporte de Estabilidad, según lo establecido en la regulación vigente.	Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad para un lote industrial elaborado con la formulación modificada. Nota: Para la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de estabilidad anual, con los resultados de los 12 primeros meses del estudio. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio.
6. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	No se requieren.
7. Análisis de la formulación con el cambio (específico para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa).	Presentar el análisis de la formulación con el cambio, indicando la funcionalidad de los excipientes. Debe demostrar que el producto a administrar sigue siendo una solución acuosa, manteniendo sus características.
8. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Cambios de Nivel 2:

Son aquellos que podrían tener un impacto significativo en la calidad y desempeño de la formulación. Los estudios y documentación requerida para la presentación de un cambio de Nivel 2 dependen de tres factores: rango terapéutico, solubilidad y permeabilidad del principio activo.

Ejemplos:

- Cambios en la calidad técnica o las especificaciones de un excipiente.
- Cambios en los excipientes expresados como porcentajes (p/p o p/v) de la formulación total, mayores que los establecidos para un cambio de Nivel 1, pero

menores o iguales que los indicados en el Nivel 2 de la Tabla 1 y sobre los porcentajes aplicables a las soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa descritos previamente.

Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio o inclusión se indican en la Tabla 1.2.

TABLA 1.2. CAMBIOS DE NIVEL 2. COMPOSICIÓN.

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Fórmula propuesta en formato Excel y Especificaciones de Producto Terminado en formato Word.	Presentar documentos requeridos.
3. Certificado de Análisis del producto terminado con los cambios propuestos.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
4. Reporte Final de la Prueba de Disolución o Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07.	Presentar los Estudios indicados bajo los ensayos A, B o C, según la Clasificación Biofarmacéutica del principio activo (1). No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa.
5. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Presentar un estudio de estabilidad para un lote industrial elaborado con la formulación modificada en condiciones aceleradas a tres meses y un reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real. <u>Nota:</u> En la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en

	la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de los resultados de estabilidad anual y los resultados acelerados de 3 meses. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio.
6. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	Presentar el estudio de Bioequivalencia entre el producto original y el producto propuesto únicamente si el producto no cumple la disolución con los ensayos A, B o C, solicitados en el Nivel 2, ya que el cambio será considerado como de Nivel 3. No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa.
7. Análisis de la formulación con el cambio (específico para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa).	Presentar el análisis de la formulación con el cambio, indicando la funcionalidad de los excipientes. Debe demostrar que el producto a administrar sigue siendo una solución acuosa, manteniendo sus características.
8. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Cambios de Nivel 3:

Son aquellos con alta probabilidad de tener un impacto significativo en la calidad del producto y comportamiento de la formulación.

Los estudios y documentación requerida dependen de tres factores: rango terapéutico, solubilidad y permeabilidad del principio activo.

Ejemplos:

- Cambios cualitativos y/o cuantitativos en los excipientes, mayores a los valores indicados en el Nivel 1 de la Tabla 1 y lo señalado para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa, para un producto que contiene un principio activo de margen terapéutico estrecho, o baja permeabilidad y baja solubilidad.
- Todos los productos que no cumplen el criterio de disolución establecido para el Nivel 2 en la Tabla 1.2.

- Todo cambio en excipientes, mayor a lo establecido en el Nivel 2 de la Tabla 1 y lo señalado para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa.

Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio o inclusión se indican en la Tabla 1.3.

TABLA 1.3. CAMBIOS DE NIVEL 3. COMPOSICIÓN.

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación Inmediata y soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Fórmula propuesta en formato Excel y Especificaciones de Producto Terminado en formato Word.	Presentar documentos requeridos.
3. Certificado de Análisis del producto terminado con los cambios propuestos.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
4. Reporte Final de la Prueba de Disolución o Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07.	Presentar los Estudios indicados bajo los ensayos B, según se especifica en el Anexo I. No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa
5. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	a) Presentar para tres lotes industriales elaborados con la formulación modificada un estudio de estabilidad en condiciones aceleradas a tres meses. b) Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad para un lote industrial elaborado con la formulación modificada.

	<u>Nota:</u> En la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de estabilidad anual y los resultados acelerados de 3 meses Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio.
6. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto original y el producto propuesto. Este requisito podrá ser omitido si el interesado presenta estudios que demuestren una Correlación In Vivo - In Vitro. No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa.
7. Análisis de la formulación con el cambio (específico para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como solución acuosa).	Presentar el análisis de la formulación con el cambio, indicando la funcionalidad de los excipientes. Debe demostrar que el producto a administrar sigue siendo una solución acuosa, manteniendo sus características.
8. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Notas:

(1) Metodología de disolución aplicable a productos evaluados dentro del Nivel 2 de cambio:

Casos	Clasificación Biofarmacéutica	Ensayo disolución
A	Alta permeabilidad / Alta Solubilidad	Aplicar ensayo A. Si el producto falla se aplica el ensayo B o C
B	Baja permeabilidad / Alta Solubilidad	Aplicar ensayo B
C	Alta permeabilidad / Baja solubilidad	Aplicar ensayo C

5.2 Formulaciones de liberación modificada

Esta sección incluye los cambios en excipientes y no incluye cambios en el principio activo.

5.2.1 Excipientes que no controlan la liberación del principio activo

El fabricante/solicitante debe adjuntar la documentación que justifique técnicamente la función de los excipientes y su no intervención en el control de la liberación del principio activo en la formulación de liberación modificada. Los niveles de cambio según la cantidad y el tipo excipiente en el peso total de la forma farmacéutica se indican en la tabla 2.

TABLA 2. NIVELES DE CAMBIO PARA EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO.

En la siguiente tabla se muestran los cambios para las formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada.

EXCIPIENTE (Categoría y Tipo)	PORCENTAJE (P/P) DE EXCIPIENTE EN EL PESO TOTAL DE LA FORMA FARMACÉUTICA	
	Nivel 1	Nivel 2
Desintegrantes		
Almidón *	± 3	± 6
Otros.	± 1	± 2
Aglutinantes	± 0,5	± 1
Lubricantes		
Estearato calcio	± 0,25	± 0,5
Estearato magnesio	± 0,25	± 0,5
Otros	± 1	± 2
Antiadherente		
Talco	± 1	± 0,5
Otros	± 0,1	± 0,2
Deslizantes		
Dióxido de silicio coloidal	± 0,25	± 0,5
Otros	± 0,1	± 0,2
Diluyente	± 5	± 10
Recubrimiento(1)	± 1	± 2
Totales absolutos (2)	No mayor al 5%	No mayor al 10%

Notas:

Los datos muestran el %p/p de excipientes comparado con el peso total de la forma farmacéutica.

(1) Se refiere a películas de recubrimiento o cubierta azucarada.

(2) Estos porcentajes representan el efecto total de todos los cambios en forma de un valor aditivo. Ejemplo: Si se cambia la cantidad, se elimina o se adiciona un componente, la suma de los cambios no puede ser mayor que los porcentajes totales y absolutos establecidos (Nivel 1: 5%, Nivel 2: 10%).

Para establecer los porcentajes de cambio de excipientes propuestos se tomará como referencia la composición cualicuantitativa aprobada del lote que fue utilizado para la demostración de Equivalencia Terapéutica y no la resultante de un cambio.

*El almidón glicolato de sodio o carboximetilalmidón se considera superdesintegrante, por lo tanto, su clasificación dentro de los desintegrantes es en “otros”

Niveles de cambio:

Cambios de Nivel 1:

Mismo criterio utilizado que para Formulaciones de Liberación Inmediata. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio o inclusión se indican en la tabla 2.1.

TABLA 2.1. CAMBIOS DE NIVEL 1. EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Fórmula propuesta en formato Excel y Especificaciones de Producto Terminado en formato Word.	Presentar documentos requeridos.
3. Certificado de Análisis del producto terminado con los cambios propuestos.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
4. Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y	No se requieren.

presentados en el Formulario F-BIOF 07.	
5. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad para un lote industrial elaborado con la formulación modificada. Nota: En la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de estabilidad anual, con los resultados de los 12 primeros meses del estudio. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio.
6. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.
7. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Cambios de Nivel 2:

Mismo criterio utilizado que para Formulaciones de Liberación Inmediata. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio o inclusión se indican en la tabla 2.2.

TABLA 2.2. CAMBIOS DE NIVEL 2. EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.

Proceso de Validación F-VPP 04.	
2. Fórmula propuesta en formato Excel y Especificaciones de Producto Terminado en formato Word.	Presentar documentos requeridos.
3. Certificado de Análisis del producto terminado con los cambios propuestos.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
4. Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07.	Presentar, de acuerdo con el siguiente tipo de liberación modificada caracterizada en la formulación original del medicamento: Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo con el ensayo de disolución D, según se especifica en el Anexo 1. Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo con el ensayo de disolución E, según se especifica en el Anexo 1.
5. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Presentar un estudio de estabilidad para un lote industrial elaborado con la formulación modificada en condiciones aceleradas a tres meses y un reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real. Nota: En la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de los resultados de estabilidad anual y los resultados acelerados de 3 meses. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio

6. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.
7. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Cambios de Nivel 3:

Mismo criterio utilizado que para Formulaciones de Liberación Inmediata. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio o inclusión se indican en la tabla 2.3.

TABLA 2.3. CAMBIOS DE NIVEL 3. EXCIPIENTES QUE NO CONTROLAN LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2. Fórmula propuesta en formato Excel y Especificaciones de Producto Terminado en formato Word.	Presentar documentos requeridos.
3. Certificado de Análisis del producto terminado con los cambios propuestos.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
4. Informe final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y	Presentar, de acuerdo con el siguiente tipo de liberación modificada caracterizada en la formulación original del medicamento:

presentados en el Formulario F-BIOF 07 (Ensayos F,G).	<u>Liberación Extendida:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo con el ensayo de disolución F*, según se especifica en el Anexo 1. <u>Liberación Retardada:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo al ensayo de disolución G*, según se especifica en el Anexo 1.
5. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	a) Presentar para tres lotes industriales elaborados con la formulación modificada un estudio de estabilidad en condiciones aceleradas a tres meses. b) Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad para un lote industrial elaborado con la formulación modificada. Nota: En la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de los resultados de estabilidad anual y los resultados acelerados de 3 meses. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio.
6. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto original y el producto propuesto. Este requisito podrá ser omitido si el interesado presenta estudios que demuestren una Correlación In Vivo – In Vitro.
7. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Notas:

* Si el producto original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

** Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en el formulario F-BIOF 07, vigente en el ISP, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto.

5.2.2 Excipientes que Sí controlan la liberación del Principio Activo

El fabricante/solicitante debe adjuntar la documentación que justifique técnicamente la función de cada excipiente implicado y su papel en el control de la liberación del principio activo en la forma de liberación modificada (Ejemplo: mecanismo de liberación y proceso de fabricación).

Niveles de cambio:

Cambios de Nivel 1:

Son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y comportamiento de la formulación. Ejemplo: Aumento o disminución en excipientes que controlan la liberación del principio activo, expresados como un porcentaje (p/p) del total de excipientes que controlan la liberación, menores o iguales en valor absoluto al 5% p/p del contenido total de los excipientes que controlan la liberación en la formulación original. El peso total de la forma farmacéutica debe estar dentro del rango de aprobación con que se registró y autorizó.

TABLA 3.1. CAMBIOS DE NIVEL 1. EXCIPIENTES QUE CONTROLAN LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Fórmula propuesta en formato Excel y Especificaciones de Producto Terminado en formato Word.	Presentar documentos requeridos.

3. Certificado de Análisis del producto terminado con los cambios propuestos.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
4. Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07.	No se requieren.
5. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad para un lote industrial elaborado con la formulación modificada. Nota: La presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de estabilidad anual, con los resultados de los 12 primeros meses del estudio. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio
6. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación.
7. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Cambios de Nivel 2:

Son aquellos que podrían tener un impacto significativo en la calidad y desempeño de la formulación. Las pruebas y documentación varían si se considera que el producto tiene un margen terapéutico estrecho. Ejemplos:

- Cambio en la calidad técnica o especificaciones de los excipientes que controlan la liberación del principio activo.

- Cambios en los excipientes que controlan la liberación del principio activo, mayores al 5% p/p pero menores o iguales en valor absoluto al 10% p/p del contenido total de los excipientes que controlan la liberación en la formulación original.

El peso total de la forma farmacéutica puede estar o no dentro del rango aprobado en la fórmula original. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio o inclusión se indican en la tabla 3.2.

TABLA 3.2. CAMBIOS DE NIVEL 2. EXCIPIENTES QUE CONTROLAN LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo al instructivo incluido en el mismo.
2. Fórmula propuesta en formato Excel y Especificaciones de Producto Terminado en formato Word.	Presentar documentos requeridos.
3. Certificado de Análisis del producto terminado con los cambios propuestos.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los resultados de las pruebas indicadas en los métodos oficiales.
4. Informe final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07 (Ensayos D,E).	Presentar, de acuerdo con el margen terapéutico del principio activo contenido y al tipo de liberación modificada caracterizada en la formulación original: a. Para producto con principio activo de <u>Margen Terapéutico NO Estrecho</u>: - Liberación Extendida: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo con el ensayo de disolución D*, según se especifica en el Anexo 1. - Liberación Retardada: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo con el ensayo de disolución E*, según se especifica en el Anexo 1.

	b. Para un producto con principio activo de <u>Margen Terapéutico Estrecho</u>: - <u>Liberación Extendida</u>: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo con el ensayo de disolución F*, según se especifica en el Anexo 1. - <u>Liberación Retardada</u>: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo con el ensayo de disolución G*, según se especifica en el Anexo 1.
5. Reporte del Estudio de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Presentar, de acuerdo con el margen terapéutico del principio activo contenido en la formulación modificada: - <u>Margen Terapéutico NO estrecho</u>: Presentar un estudio de estabilidad para un lote industrial elaborado con la formulación modificada en condiciones aceleradas a tres meses y un reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real. - <u>Margen Terapéutico Estrecho</u>: a) Presentar para tres lotes industriales elaborados con la formulación modificada un estudio de estabilidad en condiciones aceleradas a tres meses. b) Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad para tres lotes industriales elaborados con la formulación modificada a tiempo real. Nota: En la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de los resultados de estabilidad anual y los resultados acelerados de 3 meses. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio

6. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	Presentar, de acuerdo con el margen terapéutico del principio activo contenido en el producto modificado: a. <u>Margen terapéutico No Estrecho</u>: No se requieren. b. <u>Margen terapéutico estrecho</u>: Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto original y el producto propuesto. Este requisito podrá ser omitido si el interesado presenta estudios que demuestren una Correlación In Vivo - In Vitro, y siempre que los cambios de los excipientes estén dentro del rango aceptado para la correlación establecida.
7. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Notas:

* Si el producto original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

** Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en el formulario F-BIOF 07, vigente en el ISP, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto.

Cambios de Nivel 3:

Son aquellos que podrían tener un impacto significativo en la calidad del producto o su efecto terapéutico. Ejemplos:

- Agregar o eliminar excipientes que controlan la liberación del principio activo (polímeros, plastificantes, entre otros).
- Cambios en excipientes que controlan la liberación del principio activo, mayores al 10% p/p del contenido total de los excipientes que controlan la liberación en la formulación original.

El peso total de la forma farmacéutica puede o no estar dentro del rango aprobado. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio o inclusión se indican en la tabla 3.3

TABLA 3.3. CAMBIOS DE NIVEL 3. EXCIPIENTES QUE CONTROLAN LA LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación modificada

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Fórmula propuesta en formato Excel y Especificaciones de Producto Terminado en formato Word.	Presentar documentos requeridos.
3. Certificado de Análisis del producto terminado con los cambios propuestos.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
4. Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07 (Ensayos F,G).	Presentar, de acuerdo con el siguiente tipo de liberación modificada caracterizada en la formulación original del medicamento: a. <u>Liberación Extendida</u>: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo con el ensayo de disolución F*, según se especifica en el Anexo 1. b. <u>Liberación Retardada</u>: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto propuesto y el producto original de acuerdo con el ensayo de disolución G*, según se especifica en el Anexo 1.

5. Reporte de Estudio de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	a) Presentar para tres lotes industriales elaborados con la formulación modificada un estudio de estabilidad en condiciones aceleradas a tres meses. b) Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad para tres lotes industriales elaborados con la formulación modificada a tiempo real. Nota: En la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de los resultados de estabilidad anual y los resultados acelerados de 3 meses. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio
6. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto original y el producto propuesto. Este requisito podrá ser omitido si el interesado presenta estudios que demuestren una Correlación In Vivo – In Vitro y siempre que los cambios de los excipientes estén dentro del rango.
7. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Notas:

* Si el producto original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

** Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en el formulario F-BIOF 07, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto. La adición de un tensioactivo debe ser justificada.

6. CAMBIOS EN EL SITIO DE FABRICACIÓN

Estos consisten en cambios en la ubicación del sitio de manufactura, y que no incluyen ningún cambio de escala, cambio de manufactura (incluyendo el proceso y/o los equipos) ni cambios en la formulación. Los nuevos sitios de fabricación deberán acreditar el cumplimiento con las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes.

Nota: Los cambios de sitio de fabricación están armonizados con las modificaciones realizadas al Decreto Supremo N° 3/2010, Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano, mediante el Decreto Exento N° 54/19, que permiten:

- a. Cambio de sitio de fabricación, dejando sin efecto el sitio previo y manteniendo el registro sanitario.
- b. Autorización de un nuevo sitio de fabricación, manteniendo el ya autorizado, presentando los antecedentes que acrediten la implementación del proceso productivo mediante transferencia tecnológica y un sistema de gestión de la calidad similar a aquel productor ya autorizado previamente, para lo cual se asignará un nuevo número de registro sanitario, manteniendo los demás aspectos ya autorizados previamente.

En relación con lo anterior, y con el objeto de garantizar que se mantiene el desempeño del producto, en cualquiera de los casos mencionados (a.) y (b.), cualquier cambio de sitio de fabricación fuera del área colindante a la actual, deberá considerarse como un cambio de nivel 3, y proceder entonces con las directrices técnicas establecidas en la presente Norma. Además, se deben tener presente las consideraciones de la “Guía Técnica de Transferencia Tecnológica de Procesos Productivos Farmacéuticos”, aprobada por el Instituto de Salud Pública y vigente.

Cambios de Nivel 1:

Son aquellos cambios de sitio, dentro del mismo edificio o área (cambio de sala), pero que utilizan los mismos equipos, procedimientos operativos estándares, condiciones ambientales (Ej: temperatura, humedad), controles de proceso, formulación, tamaño de lote, registro de los lotes (excepto la información administrativa y ubicación del establecimiento) y donde el personal es común a ambos sitios o posee experiencia en el proceso manufactura. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio se indican en la tabla 4.1.

TABLA 4.1. CAMBIOS DE NIVEL 1. EN EL SITIO DE FABRICACIÓN

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, modificada, soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Certificado de Análisis del producto terminado en el nuevo sitio de fabricación.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
3. Informe final con los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07 (Ensayos D,E,F,G).	- No se requiere para ambos tipos de formas de liberación. - No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
4. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	a. No se requiere para formas de liberación inmediata, ni tampoco para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas. b. Formas de liberación modificada. Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad para un lote industrial elaborado en el nuevo sitio de fabricación. <u>Nota:</u> La presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de estabilidad anual, con los resultados de los 12 primeros meses del estudio. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio

5. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	No se requiere para ambos tipos de formas de liberación, ni tampoco para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
6. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Cambios de Nivel 2:

Son aquellos cambios a otro edificio dentro de un área colindante o cuerdas urbanas adyacentes, sin cambios en los equipos, procedimientos operativos estándares, condiciones ambientales, controles de proceso, formulación, tamaño de lote, registro de lotes (excepto la información administrativa y ubicación del establecimiento) y donde además se emplea personal común a ambos sitios de manufactura. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio se indican en la tabla 4.2.

TABLA 4.2. CAMBIOS DE NIVEL 2 EN EL SITIO DE FABRICACIÓN

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, modificada, soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas. Este tipo de cambio NO cuenta con etapa de vigilancia.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Reporte comparativo entre sitios, Unidad de Origen (UO) versus Unidad Receptora (UR).	Presentar documentación de acuerdo a la Guía Técnica de Transferencia Tecnológica de Procesos Productivos vigente.
3. Certificado de Análisis del producto terminado en el nuevo sitio de fabricación.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.

4. Informe Final con los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07 (Ensayos D, E).	Presentar, de acuerdo con el tipo de liberación de la formulación: a. <u>Liberación Inmediata</u>: No se requiere. b. <u>Liberación Extendida</u>: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto fabricado en la UO y el producto fabricado en la UR de acuerdo con el ensayo de disolución D*, según se especifica en el Anexo 1. c. <u>Liberación Retardada</u>: Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto fabricado en la UO y el producto fabricado en la UR de acuerdo con el ensayo de disolución E*, según se especifica en el Anexo 1. d. No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
5. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Presentar reporte de estabilidad cumpliendo con los requisitos de la Norma de estabilidad de productos farmacéuticos vigente.
6. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	No se requiere.

Notas:

* Si el producto original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

** Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en el formulario F-BIOF 07, vigente en el ISP, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto.

Cambios de Nivel 3:

En este ítem se indican los lineamientos que deben seguirse para demostrar la trazabilidad ante un cambio (modificación) de sitio de fabricación. Consisten en cambios fuera del área o sitio adyacente a la planta de fabricación actualmente autorizada, en los que se pueden incluir cambios en los equipos y personal, pero manteniendo el mismo principio de funcionamiento para los equipos, experticia para el personal, igual proceso, formulación, igual tamaño de lote, igual registro de lotes (excepto la información administrativa y ubicación del establecimiento) y donde los cambios en los procedimientos operativos estándar son sólo por aspectos de legislación o de idioma. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio se indican en la tabla 4.3.

TABLA 4.3. CAMBIOS DE NIVEL 3 EN EL SITIO DE FABRICACIÓN

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación Inmediata, modificada y para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas. Este tipo de cambio NO cuenta con etapa de vigilancia.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Reporte comparativo entre sitios, Unidad de Origen (UO) versus Unidad Receptora (UR).	Presentar documentación de acuerdo a la Guía Técnica de Transferencia Tecnológica de Procesos Productivos vigente.
3. Certificado de Análisis del producto terminado en el nuevo sitio de fabricación.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los resultados de las pruebas indicadas en los ensayos oficiales.
4. Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07 (Ensayos B, F, G).	Presentar, de acuerdo con el tipo de liberación de la formulación: a. <u>Liberación Inmediata</u> : Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto fabricado en la UO y el producto fabricado en la UR de acuerdo con el ensayo de disolución B*, según se especifica en el Anexo 1.

	b. <u>Liberación Extendida:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto fabricado en la UO y el producto fabricado en la UR de acuerdo con el ensayo de disolución F*, según se especifica en el Anexo 1. c. <u>Liberación Retardada:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto fabricado en la UO y el producto fabricado en la UR de acuerdo con el ensayo de disolución G*, según se especifica en el Anexo 1. d. No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
5. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Presentar reporte de estabilidad cumpliendo con los requisitos de la guía de estabilidad de productos farmacéuticos vigente.
6. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	a. <u>Liberación inmediata:</u> No se requieren. b. <u>Liberación modificada:</u> Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto fabricado en ambos sitios. Este requisito podrá ser omitido si el interesado presenta estudios que demuestren una Correlación In Vivo - In Vitro. c. No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.

Notas:

* Si el producto original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

** Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en el formulario F-BIOF 07, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto. La adición de un tensoactivo debe ser justificada.

7. CAMBIOS EN EL TAMAÑO DE LOTE

Esta sección de la norma está dirigida hacia los cambios del tamaño o escala (aumento o disminución) de un lote posterior a la aprobación de la validación del proceso de manufactura.

Se podrán realizar ajustes en parámetros como tiempo y velocidad de mezcla para ajustar el proceso a las características de equipos de mayor o menor escala de manera que permita mantener las mismas características de calidad con que el producto fue registrado. Todo incremento o disminución en el tamaño del lote debe ser validado de acuerdo a la normativa existente y podría ser sujeto a inspección por parte de la autoridad.

Niveles de cambio:

Cambios de Nivel 1:

Cambio en escalas hasta 10 veces el tamaño original (Biolote/lote de bioexención) utilizado en la demostración de validación de proceso. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio se indican en la tabla 5.1

En este nivel de cambios debe garantizarse que:

- Los equipos utilizados tengan el mismo diseño y principios operativos.
- Los lotes se elaboran cumpliendo con las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes.
- Se utilizan los mismos procedimientos operativos estándares y controles.
- Se utiliza la misma formulación y procedimientos de manufactura utilizados en el Biolote/lote de bioexención.

TABLA 5.1. CAMBIOS DE NIVEL 1. TAMAÑO DE LOTE

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, modificada y soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.

2. Certificado de Análisis del producto terminado del lote escalado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro del producto.
3. Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07 (Ensayos B, D, E).	- No se requiere para ambos tipos de formas de liberación. - No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
4. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Tanto para formas de Liberación Inmediata y Formas de Liberación Modificada* y soluciones acuosas: Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad para un lote industrial escalado. <u>Nota:</u> La presentación de este último requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de estabilidad anual, con los resultados de los 12 primeros meses del estudio. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio
5. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	- No se requiere para ambos tipos de formas de liberación. - No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
6. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

*Formas farmacéuticas de liberación Modificada: Extendida y Retardada.

Cambios de Nivel 2:

Cambios en escalas mayores de 10 veces el tamaño original.

En este nivel de cambios, debe garantizarse que:

- Los equipos utilizados tengan el mismo diseño y principios operativos.
- Los lotes se elaboran cumpliendo con las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes.
- Se utilizan los mismos procedimientos operativos estándares y controles.
- Se utiliza la misma formulación y procedimientos de manufactura utilizados en el Biolote/lote de bioexención.

Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio se indican en la tabla 5.2.

TABLA 5.2. CAMBIOS DE NIVEL 2. TAMAÑO DE LOTE

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, modificada y soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Certificado de Análisis del producto terminado en el lote escalado.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
3. Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07 (Ensayos B, D, E).	Estudios y documentación requerida para Formas dosificadas de liberación Inmediata y modificada: a. <u>Liberación Inmediata</u> : Perfiles de Disolución Comparativos entre el Biolote/lote de bioexención y el lote escalado de acuerdo con el ensayo de disolución B*, según se especifica en el Anexo 1.

	b. <u>Liberación Extendida</u>: Perfiles de Disolución Comparativos entre el Biolote/lote de bioexención y el lote escalado de acuerdo con el ensayo de disolución D*, según se especifica en el Anexo 1. c. <u>Liberación Retardada</u>: Perfiles de Disolución Comparativos entre el Biolote/lote de bioexención y el lote escalado de acuerdo con el ensayo de disolución E*, según se especifica en el Anexo 1. d. No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
4. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Presentar, de acuerdo con el tipo de liberación de la formulación en el lote escalado: - Liberación inmediata, modificada*** y soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas: a) Presentar un reporte a tres meses del estudio de estabilidad en condiciones aceleradas para un lote industrial escalado. b) Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real para un lote industrial escalado. Nota: En la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de los resultados de estabilidad anual y los resultados acelerados de 3 meses. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio

5. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	- No se requiere para ambos tipos de formas de liberación. - No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
6. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Notas:

* Si el producto original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

** Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en el formulario F-BIOF 07, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto. La adición de un tensioactivo debe ser justificada.

*** Formas farmacéuticas de liberación Modificada: Extendida y Retardada.

8. CAMBIOS EN LA MANUFACTURA

Los cambios de manufactura pueden implicar tanto a los equipos utilizados en el proceso como al proceso en sí mismo.

8.1. Cambios en el proceso de manufactura

Si el titular del registro del producto con su proceso de fabricación validado pretende utilizar un proceso de manufactura que no es idéntico, en todo aspecto, al del proceso empleado originalmente, debe realizar estudios de validación apropiados para demostrar que el nuevo proceso es similar al proceso original, de manera que evidencie que el producto se mantiene dentro de las especificaciones de calidad.

Cuando se trata de formas farmacéuticas de liberación modificada se debe demostrar si el cambio en el proceso de manufactura es o no crítico para la liberación del principio activo. Para fines de clasificación del nivel de cambio, se podrá considerar que un cambio de proceso sólo afecta un excipiente que controla la liberación cuando ambos tipos de excipientes (ej: que no controlan y que controlan la liberación) están presentes en la operación unitaria sometida a cambio.

Niveles de cambio:

Cambios de Nivel 1:

Son aquellos cambios en el proceso de elaboración, ya sea en tiempos de mezcla, velocidades o temperaturas operativas dentro de los rangos de las especificaciones del proceso originalmente empleado.

En el caso de formas de liberación modificada, se trata de cambios que afecten los excipientes, ya sea que controlen o no la liberación del principio activo. Por ello, el titular del registro sanitario del producto deberá justificar las funciones del (los) excipiente (s) y su impacto sobre la liberación del principio activo en las formulaciones de liberación modificada. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio se indican en la tabla 6.1.

TABLA 6.1. CAMBIOS DE NIVEL 1. PROCESO DE MANUFACTURA

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, modificada y para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Certificado de Análisis del producto terminado con el nuevo proceso de manufactura.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
3. Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07.	- No se requiere para ambos tipos de formas de liberación. - No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
4. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Tanto para formas de Liberación Inmediata como para Formas de

	Liberación Modificada* y para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas: Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real para un lote industrial elaborado con el nuevo proceso de manufactura. Nota: La presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de estabilidad anual, con los resultados de los 12 primeros meses del estudio. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio
5. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	- No se requiere para ambos tipos de formas de liberación. - No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
6. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

* Formas farmacéuticas de liberación Modificada: Extendida y Retardada.

Cambios de Nivel 2:

Son aquellos cambios de proceso de elaboración, ya sea tiempos de mezclado, velocidades o temperaturas operativas fuera de los rangos de las especificaciones del proceso originalmente empleado. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio se indican en la tabla 6.2.

TABLA 6.2. CAMBIOS DE NIVEL 2. PROCESO DE MANUFACTURA

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, modificada y soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Certificado de Análisis del producto terminado con el nuevo proceso de manufactura.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
3. Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07 (Ensayos B, D, E).	Presentar, de acuerdo con el tipo de liberación de la formulación: a. <u>Liberación Inmediata:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el Biolote/lote de bioexención y el producto elaborado con el nuevo proceso de manufactura, de acuerdo con el ensayo de disolución B*, según se especifica en el Anexo 1. b. <u>Liberación Extendida:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el Biolote/lote de bioexención y el producto elaborado con el nuevo proceso de manufactura, de acuerdo con el ensayo de disolución D*, según se especifica en el Anexo 1. c. <u>Liberación Retardada:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el Biolote/lote de bioexención y el producto elaborado con el nuevo proceso de manufactura, de acuerdo

	con el ensayo de disolución E*, según se especifica en el Anexo 1. d. No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
4. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Tanto para formas de Liberación Inmediata como para Formas de Liberación Modificada*** y para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas: a) Presentar un reporte a tres meses del estudio de estabilidad en condiciones aceleradas para un lote industrial elaborado con el nuevo proceso de manufactura. b) Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real para un lote industrial elaborado con el nuevo proceso de manufactura. Nota: En la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de los resultados de estabilidad anual y los resultados acelerados de 3 meses. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio
5. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	- No se requiere para ambos tipos de formas de liberación. - No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.

6. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.
--	---

Notas:

* Si el producto original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

** Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en el formulario F-BIOF 07, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto. La adición de un tensioactivo debe ser justificada.

*** Formas farmacéuticas de liberación Modificada: Extendida y Retardada.

Cambios de Nivel 3:

Son aquellos cambios del tipo de proceso utilizado en la fabricación del producto, tales como, el cambio de granulación húmeda a compresión directa del polvo seco o inclusión de una nueva etapa o eliminación de otra en el proceso de fabricación. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio se indican en la tabla 6.3.

TABLA 6.3. CAMBIOS DE NIVEL 3. PROCESO DE MANUFACTURA

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, modificada y para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Certificado de Análisis del producto terminado con el nuevo proceso de manufactura.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo

	aprobado en el registro sanitario del producto.
3. Reporte de Estabilidad según lo establecido en la regulación vigente.	Tanto para formas de liberación inmediata como modificada* y para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas: a) Presentar un reporte a tres meses del estudio de estabilidad en condiciones aceleradas para tres lotes industriales elaborados con el nuevo proceso de manufactura. b) Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real para tres lotes industriales elaborados con el nuevo proceso de manufactura. Nota: En la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de los resultados de estabilidad anual y los resultados acelerados de 3 meses. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio.
4. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	Tanto para formas de liberación inmediata como modificada*: - Presentar el Estudio de Bioequivalencia entre el producto fabricado con el proceso original de manufactura utilizado en para el Biolote/lote de bioexención, y el producto con el proceso modificado. Este requisito podrá ser omitido si el

	interesado presenta estudios que demuestren una Correlación In Vivo - In Vitro. - No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
5. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Notas:

*Formas farmacéuticas de liberación Modificada: Extendida y Retardada.

8.2. Cambios en el equipo de manufactura

Si el titular del producto pretende utilizar un equipo(s) de manufactura que sea idéntico(s) a los equipos de fabricación empleados en el proceso original, debe realizar estudios de validación apropiados para demostrar que cada nuevo equipo(s) es (son) similar(es) al equipo(s) empleado(s) en el proceso original. Cuando se trata de formas farmacéuticas de liberación modificada se debe demostrar si el cambio de equipo(s) en el proceso de fabricación, es o no crítico para la liberación del principio activo.

Se recomienda para la aplicación de este apartado, consultar la Guía de la Food and Drugs Administration (FDA) de los Estados Unidos de América, denominada: "Manufacturing Equipment Addendum".

Niveles de cambio:

Cambios de Nivel 1:

Comprende los siguientes cambios:

- 1) Cambios de equipos no automatizados o no mecánicos a equipos automatizados o mecánicos para mover los ingredientes.
- 2) Cambios a equipos alternativos con el mismo diseño y principios operativos de una capacidad igual o distinta.

Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio se indican en la tabla 7.1.

TABLA 7.1. CAMBIOS DE NIVEL 1. EQUIPO

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata, modificada y para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Certificado de Análisis del producto terminado con el nuevo proceso de manufactura.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
3. Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC) bajo los ensayos que se indican según nivel de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07 (Ensayos C, D, E).	- No se requiere para ambos tipos de formas de liberación. - No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
4. Reporte de Estabilidad.	Tanto para formas de Liberación Inmediata como para Formas de Liberación Modificada* y para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas: Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real para un lote industrial elaborado con el nuevo equipo de manufactura. Nota: La presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de estabilidad anual, con los resultados de los 12 primeros meses del estudio.

	Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio.
5. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	- No se requiere para ambos tipos de formas de liberación. - No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
6. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

*Formas farmacéuticas de liberación Modificada: Extendida y Retardada.

Cambios de Nivel 2:

Comprende cambios en los equipos con un diseño distinto y principios operativos distintos. Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio se indican en la tabla 7.2.

TABLA 7.2. CAMBIOS DE NIVEL 2. EQUIPO

En la siguiente tabla se muestran los estudios y documentación requerida para formas farmacéuticas sólidos orales de liberación inmediata, modificada y para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.
2. Certificado de Análisis del producto terminado con el nuevo proceso de manufactura.	Para cada nivel, todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
3. Informe Final de los Perfiles de Disolución Comparativos (PDC)** bajo los ensayos que se indican según nivel	Presentar, de acuerdo con el tipo de liberación de la formulación:

de cambio, y presentados en el Formulario F-BIOF 07 (Ensayos C, D, E).	a. <u>Liberación Inmediata:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el Biolote/lote de bioexención y el producto elaborado con el nuevo equipo(s) de manufactura, de acuerdo con el ensayo de disolución C*, según se especifica en el Anexo 1. b. <u>Liberación Extendida:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el Biolote/lote de bioexención y el producto elaborado con el nuevo equipo(s), de acuerdo con el ensayo de disolución D*, según se especifica en el Anexo 1. c. <u>Liberación Retardada:</u> Perfiles de Disolución Comparativos entre el Biolote/lote de bioexención y el producto elaborado con el nuevo equipo (s), de acuerdo con el ensayo de disolución E*, según se especifica en el Anexo 1. d. No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
4. Reporte de Estabilidad.	Tanto para formas de Liberación Inmediata como para Formas de Liberación Modificada*** y para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas: a) Presentar un reporte a tres meses del estudio de estabilidad en condiciones aceleradas para tres lotes industriales elaborados con el nuevo proceso de manufactura.

	b) Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real para tres lotes industriales elaborados con el nuevo proceso de manufactura. Nota: En la presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de los resultados de estabilidad anual y los resultados acelerados de 3 meses. Con todo, el Instituto evaluará los antecedentes presentados en cada etapa y a su mérito autorizará y/o instruirá respecto a la implementación del cambio.
5. Formulario para el Reporte y Evaluación de Resultados de Estudios de BE (BIOF-03).	- No se requiere para ambos tipos de formas de liberación. - No aplica para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
6. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

Notas:

* Si el producto con el proceso original cuenta con una correlación In Vivo - In Vitro, solo se debe presentar las pruebas de disolución utilizadas para registrar el producto siempre y cuando sean las mismas utilizadas en la correlación.

** Los perfiles de disolución del producto entre ambos lotes deben ser similares, el Titular debe utilizar el método estadístico propuesto en el formulario F-BIOF 07, a fin de comparar los perfiles de disolución y demostrar que son similares en el medio de disolución propuesto. La adición de un tensioactivo debe ser justificada.

***Formas farmacéuticas de liberación Modificada: Extendida y Retardada.

9. CAMBIO O AMPLIACIÓN O REGULARIZACIÓN DE FABRICANTE DE PRINCIPIO ACTIVO.

Para este tipo de cambio es importante considerar los siguientes casos:

- Cambio de fabricante de un principio activo, donde se debe modificar el registro sanitario y dejar sin efecto la autorización del fabricante anterior.
- Ampliación de un nuevo fabricante de un principio activo, modificando el registro sanitario para agregar el nuevo fabricante.
- Regularización de fabricante de un principio activo (actualiza el registro sanitario); aplica sólo en caso que por la antigüedad del registro sanitario no se haya declarado previamente el fabricante del principio activo.

ESTUDIOS POR PRESENTAR:

- Estudio entre principios activos: En primera instancia se debe realizar un estudio que comprenda las características de ambos activos. Para la realización de esto, es recomendable que el fabricante posea el Drug Master File (DMF) o algún otro documento proporcionado por el fabricante que entregue información de las características físicas y químicas para cada activo.
- Estudio del desempeño del nuevo principio activo: Una vez que se han estudiado las características de ambos activos, y éstos son efectivamente comparables, el titular debe demostrar que el nuevo activo no tiene un impacto significativo en el desempeño de la formulación, para esta demostración, se podrán realizar perfiles de disolución con condiciones discriminativas para la evaluación y otras pruebas que sean consideradas necesarias, como estudios de granulometría.
- Estudios de estabilidad correspondientes.

Los documentos y estudios requeridos para sustentar el cambio o inclusión de fabricante de principio activo se indican en la tabla 8.1.

TABLA 8.1. CAMBIO O AMPLIACIÓN DE UN FABRICANTE DE PRINCIPIO ACTIVO

DOCUMENTOS REQUERIDOS	ESTUDIOS O DOCUMENTACIÓN REQUERIDOS
1. Formulario de solicitud de Cambios Post-aprobación de Proceso de Validación F-VPP 04.	Presentar formulario completo de acuerdo con el instructivo incluido en el mismo.

2. Certificado de Análisis del producto terminado (con el nuevo principio activo).	Todo producto debe presentar los ensayos indicados en las especificaciones del producto terminado, de acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario del producto.
3. Informe final de los perfiles de disolución comparativos.	- Condiciones discriminativas o lo autorizado en las especificaciones de producto terminado. - No aplica a soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados para reconstituir como soluciones acuosas.
4. Certificados de análisis del principio activo emitido por el fabricante.	- Certificados de análisis de ambos principios activos emitidos por los fabricantes respectivos (autorizado y propuesto), y que cumplan especificaciones de una monografía de una farmacopea vigente o la que se haya declarado en el registro sanitario vigente . - Comparación de las especificaciones/resultados de cada principio activo.
5. Caracterización física de los principios activos y otros estudios pertinentes.	- Caracterización de ambos principios activos y un estudio de desempeño de ambas formulaciones. - Comparación de características físicas de los principios activos (polimorfismo, distribución de tamaño de partícula, entre otros); para ello se pueden utilizar datos de los DMF respectivos, o documentos similares, y/o resultados de pruebas de laboratorio.
6. Estudio de estabilidad correspondiente de acuerdo con la regulación vigente.	Tanto para formas de Liberación Inmediata, Formas de Liberación Modificada* y para soluciones acuosas, polvos y polvos liofilizados

	para reconstituir como soluciones acuosas: Presentar un reporte anual del estudio de estabilidad a tiempo real para al menos un lote industrial elaborado con el principio activo del fabricante propuesto. <u>Nota:</u> La presentación de este requisito puede ser: el diseño del estudio o resultados parciales en la etapa de autorización del cambio (primera etapa) y posteriormente en la etapa de vigilancia (segunda etapa) el reporte de estabilidad anual, con los resultados de los 12 primeros meses del estudio.
7. Informe con la validación del proceso de manufactura previo al cambio o ampliación del fabricante del API	Cuando la presentación de antecedentes se haya realizado por la vía abreviada, presentar protocolo y reporte de la validación del proceso que se presentó ante la autoridad de alta vigilancia sanitaria que certificó el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura.
8. Informe con la revisión periódica del producto.	Presentar un informe con la revisión periódica del producto o equivalente en el que se incluyan todos los lotes fabricados post-cambio. Este estudio deberá ser presentado en la etapa de vigilancia.

ANEXO I

ENSAYOS DE DISOLUCIÓN

Los siguientes ensayos deben ser utilizados de acuerdo con la forma farmacéutica y al tipo de cambio realizado. Para los estudios de Perfiles de Disolución Comparativos entre el producto prueba y el original correspondiente para el tipo de cambio, ambas formulaciones deben evidenciar resultados similares aplicando la ecuación f_2 , y obtenerse valores entre 50 y 100%, como se indica en el formulario F-BIOF 07.

FORMAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA:

Ensayo A:

Determinar al producto de prueba el porcentaje disuelto (Q) de principio activo en 900 ml de ácido clorhídrico 0.1 N, utilizando el aparato 1 (canastillo) a 100 rpm o el aparato 2 (paleta) a 50 rpm de la Farmacopea de los Estados Unidos, para comprobar una Q igual a 85% en 15 minutos.

Ensayo B:

Realizar un Perfil de Disolución Comparativo en el medio de disolución definido en el ensayo oficial, tomando muestras a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos o hasta que se alcance la meseta tanto para la formulación original como para el producto modificado.

Ensayo C:

Realizar un Perfil de Disolución Comparativo en los siguientes medios: agua, ácido clorhídrico 0.1 N y un medio de buffer USP (Farmacopea de los Estados Unidos de América) a un pH de 4,5, 6,5 y 7,5 para el producto modificado y el original. Tomando muestras a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos hasta que se disuelva el 90% (Q) del principio activo o se haya alcanzado la meseta. La adición de un tensoactivo debe ser justificada, o algún otro ensayo que se considere discriminativo de acuerdo a las características fisicoquímicas del principio activo.

FORMAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA:

Ensayo D:

Perfiles de Disolución Comparativos en diferentes medios: agua, ácido clorhídrico 0.1N, y un medio buffer USP de pH 4,5 y 6,8 para el producto modificado y el original. Tomando muestras a la 1, 2, 4 horas y sucesivamente cada dos horas hasta que se disuelva el 80% (Q) del principio activo o se haya alcanzado la meseta. La adición de un tensoactivo debe ser justificada.

Ensayo E:

Perfiles de Disolución Comparativos, en un medio buffer en el rango de pH de 4,5 a 7,5 para el producto modificado y el original, después de estar dos horas en ácido clorhídrico 0.1N. Realizar tres pruebas, utilizando el ensayo indicado al registrar el producto y dos velocidades de agitación adicionales, si se utiliza el aparato de disolución 1, las velocidades de rotación deben ser 50, 100 y 150 revoluciones por minuto, si se utiliza el aparato de disolución 2, las velocidades de rotación deben ser 50, 75 y 100 revoluciones por minuto. Tomando muestras a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos desde el momento en que se colocó la forma farmacéutica en el buffer y hasta que se disuelva el 80% (Q) del principio activo o se haya alcanzado la meseta.

Ensayo F:

Perfil de Disolución Comparativo en el medio de disolución del ensayo oficial para el producto modificado y el original, tomando muestras a la 1, 2, 4 horas y sucesivamente cada dos horas hasta que se disuelva el 80% del principio activo o se haya alcanzado la meseta.

Ensayo G:

Perfiles de disolución Comparativos en un medio buffer para el producto modificado y el original, de acuerdo con el ensayo oficial de la USP para pruebas de disolución de formas de liberación modificada (extendida o retardada). Se debe tomar muestras a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos desde el momento en que se colocó la forma farmacéutica en el buffer y hasta que se disuelva el 80% (Q) del principio activo o se haya alcanzado la meseta.

10.- REFERENCIAS

- 1.- Food and Drug Administration. (1995). SUPAC-IR: Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms: Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/70949/download>
- 2.- Food and Drug Administration. (1997). SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls; In Vitro Dissolution Testing and In Vivo Bioequivalence Documentation. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/70956/download>
- 3.- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2005). Quality Risk Management Q9. Retrieved from https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf
- 4.- Instituto de Salud Pública de Chile. (2021). Resolución Exenta N°1746 “Aprueba Guía para la Transferencia Tecnológica de Procesos Productivos Farmacéuticos”. Descargado de https://www.ispch.cl/wp-content/uploads/resoluciones/31185_1746-2021.pdf
- 5.- Instituto de Salud Pública de Chile. (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. Descargado de https://www.ispch.cl/sites/default/files/Res_3383_12082016_Directrices_Ensayos_de_Disolucion.pdf
- 6.- Ministerio de Salud de Chile. (2018). Guía Técnica G-BIOF 02 “Guía para Optar a la Bioexención de Estudios de Biodisponibilidad comparativa. Descargado de <https://www.ispch.cl/sites/default/files/GBiof%2002%20%20Gu%C3%ADa%20para%20Optar%20a%20bioexenci%C3%B3n%20de%20estudios%20de%20biodisponibilidad%20comparativa.pdf>
- 7.- Ministerio de Salud de Chile. (2012). Decreto Exento N°27. Norma Técnica N°131 “Norma que Define los Criterios Destinados a Establecer la Equivalencia Terapéutica



en Productos Farmacéuticos en Chile”. Descargado de https://www.ispch.cl/sites/default/files/decreto_exento_27.pdf

8.- Ministerio de Salud de Chile. (2013). Decreto Exento N°159. Norma Técnica N°127 “Norma Técnica de Buenas Prácticas de Manufactura”. Descargado de https://www.ispch.cl/sites/default/files/actualizacion_norma_tecnica_127_25_04_2013.pdf

9.- Ministerio de Salud de Chile. (2011). Decreto Supremo N°3, “Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de Uso Humano”. Descargado de <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=1026879>