



## INSTRUCTIVO PARA COMPLETAR EL FORMULARIO F-VPP 04 MOVAL

### INFORMACIÓN GENERAL

El propósito de este instructivo es guiar al solicitante para que pueda completar el formulario F-VPP 04 correctamente. Este formulario se creó bajo los lineamientos del documento *“Guía Técnica para la Presentación de Modificaciones a procesos productivos validados de formas farmacéuticas sólidas post demostración de Equivalencia Terapéutica (G-MOVAL 01)”*, por lo que cualquier duda puede consultarse.

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

Es importante señalar que las modificaciones tipo 1 no están consideradas en este formulario, ya que sólo deben notificarse a la autoridad sanitaria, utilizando el *“FORMULARIO F-VPP 04 A: Presentación de Resultados de Cambios Nivel 1 de Acuerdo a la Metodología para la Evaluación de Modificaciones a Procesos Productivos Validados Post-Demostración de Equivalencia Terapéutica para Productos Sólidos de Liberación Inmediata y Liberación Modificada”*.

En las modificaciones identificadas como nivel 2, el solicitante podrá comercializar a riesgo el producto con el cambio hasta que esta autoridad verifique que se mantiene el estado validado y el desempeño del producto.

En las modificaciones identificadas como nivel 3, el solicitante NO podrá comercializar el producto con el cambio propuesto hasta que este Instituto lo autorice.

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

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

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

Nota 1: Este formulario debe ser completado y presentado para ingresar la solicitud de autorización de las modificaciones nivel 2 y 3, junto con toda la documentación que respalde la propuesta preliminar de modificación (por ejemplo: análisis de riesgo, protocolo de estudio de estabilidad, justificación del cambio, información regulatoria vigente, entre otros).

Nota 2: Una vez concluidos los estudios para sustentar la modificación, los documentos deberán ser presentados a este Instituto para su evaluación, para verificar la mantención del estado validado y el desempeño del producto equivalente terapéutico.

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

#### 1.1 **Identificación del solicitante**

- Nombre y dirección del titular: Identificar el solicitante mediante su nombre o razón social.
- Dirección o asesoría técnica: Debe consignarse los datos solicitados del director o asesor técnico que asume responsabilidad de la información técnica que se proporciona, con la respectiva firma al final del documento.
- Representante legal: Identificar los datos del representante legal.
- Contacto: Este nombre se solicita para poder solucionar y/o consultar cualquier evento respecto a la solicitud.

#### 1.2 **Información del producto**

Es responsabilidad del solicitante que los datos correspondan a lo autorizado en el registro sanitario.

- Nombre del producto farmacéutico.
- Número de registro sanitario en Chile.

-Nombre y dirección del laboratorio farmacéutico de producción.

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

1.3 **Identificación de la(s) modificación(es) al proceso de manufactura validado:**

Completar la tabla marcando con una X el tipo y el nivel de modificación realizados. Debe identificar todas las modificaciones realizadas. Si realiza modificaciones del fabricante del principio activo debe completar la **SECCIÓN 3**.

1.4 **Identificación de la documentación a presentar incluyendo la fecha de redacción/aprobación:**

Completar la tabla marcando con una X los documentos que se presentan en la solicitud, indicando la fecha de la realización (o aprobación) del documento.

## 2. ASPECTOS ESPECÍFICOS PARA MODIFICACIONES NIVEL 2 Y 3

### 2.1 Descripción de las modificaciones

2.1.1 **En los excipientes de la fórmula (composición):** Completar la tabla 2.1.1.1 indicando la fecha y número de resolución donde se encuentra la fórmula unitaria del producto con la que se realizó la validación del proceso. Completar la tabla 2.1.1.2 con los componentes (igual a la que aparece en la resolución), su función y la cantidad en miligramos. En la tabla 2.1.1.3 indicar la justificación del cambio. Completar la tabla 2.1.1.4 con la fórmula con los constituyentes modificados, señalando finalmente el cambio en porcentaje respecto al peso total del producto y el total aditivo en porcentaje.

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

2.1.2 **En el tamaño de lote:** Completar la tabla indicando el tamaño del lote validado, el tamaño de lote modificado y la relación entre estos (escalamiento).

2.1.3 **En equipos de manufactura:** Para completar esta tabla, puede consultar la siguiente fuente: *Manufacturing Equipment Addendum Guidance for Industry*. (<http://academy.gmp-compliance.org/quidemqr/files/UCM346049.PDF>) Debe ingresar la información en la tabla cuantas veces sea necesario considerando el número de equipos involucrados en la línea de fabricación. En la siguiente Tabla 1, se da un ejemplo.

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

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

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

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

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

2.2.2 **Informe del cumplimiento de las especificaciones del producto del lote fabricado post modificación:** Completar la tabla 2.2.2.1 indicando el número y fecha de resolución donde se encuentra la última versión aprobada de las especificaciones de producto terminado. En la tabla 2.2.2.2 señalar la identificación del documento (codificación), nombre del organismo emisor, del lote, el tamaño de este y su fecha de fabricación. Marcar con una X, si el producto cumple con las especificaciones de la resolución vigente mencionada en el punto 2.2.2.1, si las especificaciones no cumplen, indicar referencia de solicitud de modificación analítica y adjuntar documento con las nuevas especificaciones. El número de lotes a presentar debe ser consistente con la presentación del estudio de estabilidad.

- 2.2.3 **Estudio de estabilidad:** En este ítem debe incluirse la información de respaldo. Completar la tabla 2.2.3.1 indicando número y fecha de resolución donde se señale el periodo de eficacia vigente. Completar la tabla 2.2.3.2 identificando los lotes, su fecha de fabricación y las condiciones a las cuales fueron sometidas para el estudio. En la tabla 2.2.3.3 debe indicar marcando con una X si los resultados del estudio de estabilidad muestran que el tiempo estimado de vida útil del producto fabricado con el proceso con la modificación es igual al autorizado en el registro sanitario. Es importante señalar, que al momento de presentar la solicitud se entiende que no se tienen los resultados completos del estudio de estabilidad a tiempo real, por lo que estos deben ser presentados al cumplir el año de iniciada la incubación hasta presentar resultados hasta cumplir el periodo de eficacia aprobado. El estudio de estabilidad se debe basar en la normativa vigente. El número de lotes a presentar debe ser consistente con la presentación en los estudios de estabilidad.
- 2.2.4 **Perfiles de disolución comparativos (PDC):** Para mantener la homogeneidad de los procesos de la autoridad reguladora el informe con los resultados debe seguir en su estructura y lineamientos de lo señalado en el formulario denominado BIOF 07 (disponible en la página electrónica [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)). Complete la tabla 2.2.4.1 con la información que se solicita. En la tabla 2.2.4.2 debe entregar la información del tipo de ensayo realizado identificadas con letras de la A–G. (Consultar para más detalle el ANEXO 1 de la MOVAL). A continuación, debe indicar las condiciones utilizadas en el ensayo de disolución. Si no realiza el ensayo sugerido en la MOVAL, deberá justificar técnicamente la decisión. Complete la tabla 2.2.4.3 indicando la identificación de los lotes sometidos al ensayo de disolución (referente y post modificación) y el resultado de los factores de similitud o diferencia, según corresponda.

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

- 3.1 **Identificación de la solicitud** En esta sección debe seleccionar marcar en la casilla apropiada cual es el objetivo de la solicitud.

INCLUSIÓN: Se mantienen todos los fabricantes de manufactura de principio activo que se encuentran autorizados en el registro sanitario y se agrega un nuevo fabricante de manufactura del principio activo.

CAMBIO: Se eliminan o se dejan sin efecto todos los fabricantes autorizados en el registro sanitario y se cambia por un nuevo fabricante de manufactura del principio activo.

CANCELACIÓN PARCIAL: Se elimina solo parte de los fabricantes que se encuentran autorizados en el registro sanitario

#### 3.2 Identificación de los fabricantes de principio activo

- 3.2.1 **Fabricantes de principio activo autorizados en el registro sanitario** Indicar todos los fabricantes identificando el nombre y dirección del (los) laboratorio fabricante.
- 3.2.2 **Fabricante principio activo a eliminar (si aplica, nombrar todos los que desea eliminar):** Identificar el nombre y dirección del laboratorio fabricante de principio activo que se desea eliminar del registro sanitario.
- 3.2.3 **Fabricante principio activo nuevo (si aplica):** Nombre laboratorio fabricante y dirección de la planta nueva

#### 3.3 Documentación a presentar

- 3.3.1 **Análisis de riesgo:** En la tabla incluida para este propósito deben identificarse las etapas críticas y respectivas características de calidad del proceso o del producto. Este punto relacionado con la identificación del documento la codificación interna utilizada.
- 3.3.2 **Certificado vigente de calidad del principio activo emitido por el fabricante:** Identifique nombre y País del fabricante de principio activo, señale codificación del certificado y la fecha de análisis
- 3.3.3 **Estudio entre principios activos:** Completar la tabla donde se señalan características a modo de ejemplo, ya que para cada API las características son intrínsecas, propias del activo, por lo que no se puede realizar un único lineamiento. Por lo que debe completar los análisis comparativos a la luz de los resultados obtenidos en la etapa de desarrollo del producto.
- 3.3.4 **Informe del cumplimiento de las especificaciones del producto del lote fabricado con el nuevo fabricante de principio activo:** Completar la tabla 3.3.4.1 indicando número y fecha donde se encuentra la última versión aprobada de las especificaciones de producto terminado. En la tabla 3.3.4.2 señalar la identificación del documento (codificación), nombre del organismo emisor, del lote, el tamaño de este y su fecha de fabricación. Marcar con una X, si el producto cumple con las especificaciones de la resolución vigente mencionada en el punto 3.3.4.1, si las especificaciones no

cumplen, indicar referencia de solicitud de modificación analítica y adjuntar documento con las nuevas especificaciones.

**3.3.5** Estudio de perfil de disolución discriminativo: Para mantener la homogeneidad de los procesos de la autoridad reguladora el informe con los resultados debe seguir en su estructura y lineamientos de lo señalado en el formulario BIOF 07 (disponible en la página electrónica [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)). Complete la tabla 3.3.5.1 con la información que solicita. La tabla 3.3.5.2 debe entregar la información del tipo de ensayo realizado, indicando las condiciones utilizadas en el ensayo de disolución. Complete la tabla 3.3.5.3 indicando la identificación de los lotes sometidos al ensayo de disolución (lote antes del cambio y post modificación) y el resultado de los factores de similitud o diferencia, según corresponda.

**3.3.6** Estudio de estabilidad: En este ítem debe incluirse la información de respaldo. Completar la tabla 3.3.6.1 indicando número y fecha de resolución donde se señale el periodo de eficacia vigente. Completar la tabla 3.3.6.2 identificando los lotes, su fecha de fabricación y las condiciones a las cuales fueron sometidas para el estudio. En la tabla 3.3.6.3 debe indicar marcando con una X si los resultados del estudio de estabilidad muestran que el tiempo estimado de vida útil del producto fabricado con el proceso con la modificación es igual al autorizado en el registro sanitario. Es importante señalar, que al momento de presentar la solicitud se entiende que no se tienen los resultados completos del estudio de estabilidad a tiempo real, por lo que estos deben ser presentados al cumplir el año de iniciada la incubación hasta presentar resultados hasta cumplir el periodo de eficacia aprobado. El estudio de estabilidad se debe basar en la normativa vigente.

| CONTROL DE CAMBIOS |             |                |   |
|--------------------|-------------|----------------|---|
| DE                 | A           | FECHA          | CAMBIO EFECTUADO  |
| -                  | Versión 0.0 | Diciembre 2019 | Creación del documento.   |
| Versión 0.0        | Versión 1.0 | Febrero 2021   | Se Incluye el cuadro de control de cambios y versión del documento. |