



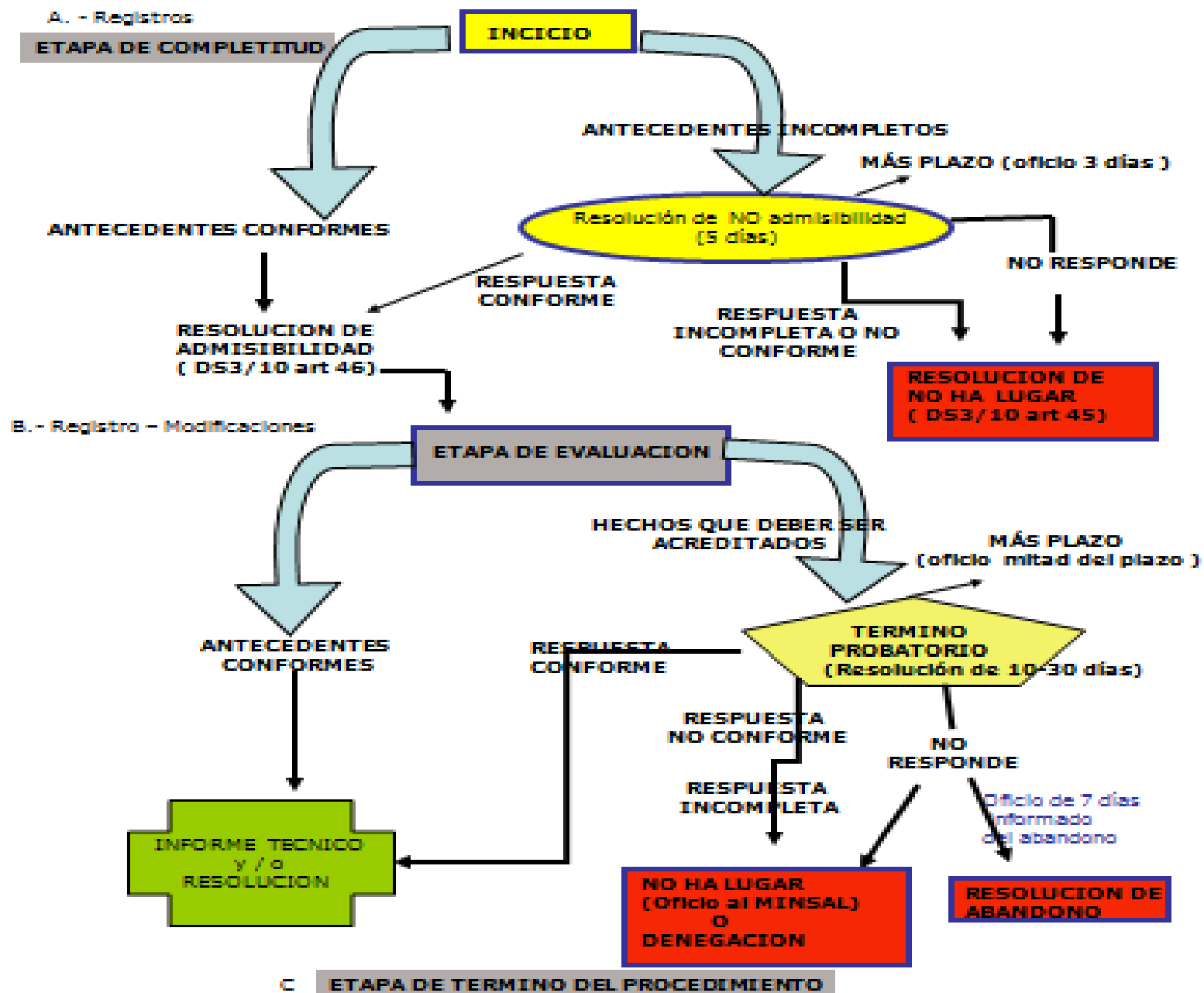
**Subdepartamento de Registro y  
Autorizaciones Sanitarias  
Sección Registros  
Farmacéuticos  
Oficina de Metodología Analítica**

DS N°3/10

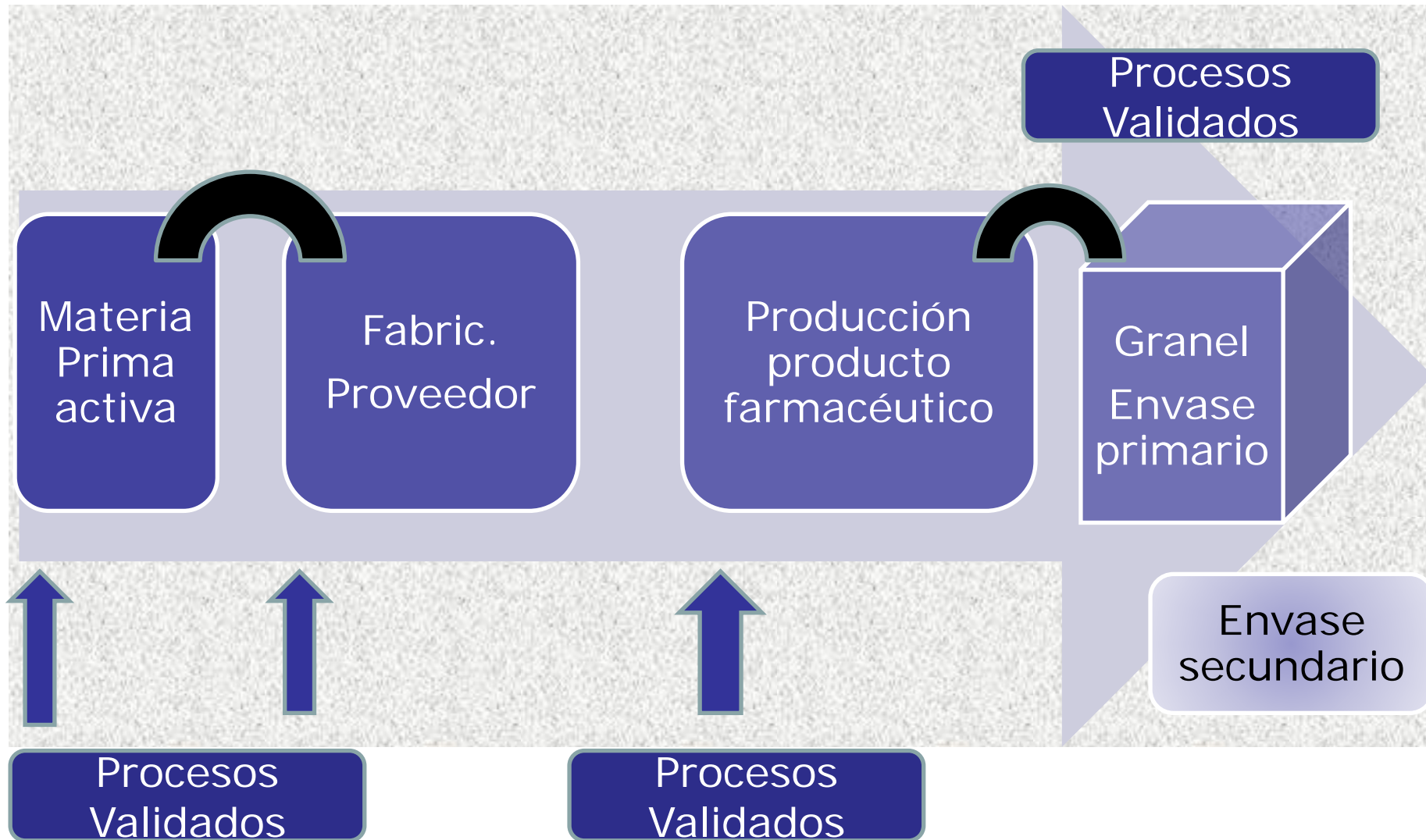
Q.F. Juan Otárola N.

# ARBOL DE DECISION

## Para tramites de Registro y sus modificaciones según Decreto supremo N°3/10



# Cadena de Fabricación





# **EVALUACIÓN DE COMPLETITUD DE ANTECEDENTES EN SOLICITUD DE REGISTRO**

## **III.- REQUISITOS ANALÍTICOS**

**A.- Fórmula (Artículo N° 32; R. E. 1.784/ 06 )**

**B.- Monografía Materias Primas (R.E.1.784/06)**

**C.- Especificaciones Producto Terminado EPT  
(R.E.12166/04)**

**D.- Metodología Analítica en idioma castellano del producto terminado (Art. N° 32, n° 4)**

**E .- Estudio de Estabilidad  
(Decreto N° 29 Norma técnica N° 129)**

# A.- FÓRMULA (Artículo N° 32; n° 1)

## 1.- EXPRESION DE LA FORMULA

- Fórmula Cual-quantitativa con los principios activos y los excipientes.
- **Cualquier excipiente utilizado y eliminado durante el proceso.**
- Origen de materias primas (vegetal o animal) y su certificado de exención de EEB (Ej. Estearato de Magnesio, Acido esteárico, Lactosa, Gelatina, etc.)

## 2.- RESUMEN DEL PROCESO DE MANUFACTURA

- Diagramas de Flujo y controles de proceso.  
( Art. 175° Validación de procesos Productivos)

## 3.- INDICAR CLARAMENTE NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE DEL PRODUCTO TERMINADO

## 4.- PRESENTAR INFORME DE VALIDACIÓN DEL PROCESO O CRONOGRAMA PROPUESTO. (ART. 175°)

## B.- MONOGRAFÍA MATERIAS PRIMAS

(R.E.1.784/06, Drug Master File del p.a., Requisitos ICH):

1.- Monografía completa del principio activo (p.a.) y de todos los excipientes (contenidos en la fórmula) o su referencia.

Incluir la función que cumple cada componente en la formulación

2.- Declaración de proveedor y fabricante de él o los p.a. indicando dirección de la planta de fabricación.

3.- Boletín de análisis de él o los p.a.

4.- Procedencia de los estándares de referencia.



## B.- MONOGRAFÍA MATERIAS PRIMAS

(R.E.1.784/06, Drug Master File del p.a., Requisitos ICH):

5.- Boletín de análisis de estándar (es) de referencia o WS con su debida trazabilidad frente a un estándar primario (Farmacopéico) o su respectiva caracterización. (IR, MNR, etc.)

[..\..\..\ejemplo.pdf](#)

6.- Registro gráfico de identificación del p.a. y pureza.

7.- Declaración de la Condición de almacenamiento del principio activo.

8.- Estudio de estabilidad o degradación forzada si se trata de p.a. nuevo

9.- Caracterización cristalográfica si corresponde (Rayos X, si corresponde)



# Materias Primas

- Durante los últimos 60 años más de 500 pacientes han muerto producto de intoxicaciones por materiales de fabricación de mala calidad.

Esta situación determina que la OMS ha considerado necesario consultar sobre la producción de materias primas de buena calidad, la mantención de la calidad durante la cadena de distribución y la confirmación de calidad por los usuarios de materias primas.



# Materias Primas



- La uniformidad de la producción pueda estar influida por la calidad de las materias primas.
- Las propiedades físicas, químicas y, si corresponde, microbiológicas de las materias primas se deben definir, documentar en función de sus especificaciones y controlar.
- Se deben reevaluar periódicamente las especificaciones de los principios activos y los excipientes.

# Principio activo

## (Preguntas comunes)

- Efectivamente puede tener más de un fabricante de p.a. para su producto terminado, siempre que cumpla para cada fabricante lo requerido.
- El cambio del principio activo de una sal a otra corresponde a un nuevo registro sanitario y no a una modificación
- Utilizar el INN del principio activo

Ej: SILDENAFILO,

# Principio activo (Cambio )

- Debe acompañar la siguiente documentación:
- 1.- GMP vigente del fabricante que incorporar
- 2.- Debe Adjuntar Estudio de estabilidad del producto terminado (que incluye el nuevo fabricante del principio activo) de al menos una serie, ya sea acelerado y/o a tiempo real; o estudio comparativo de las especificaciones de ambos fabricantes del principio activo; o Análisis de riesgo con revalidación del estudio comparativo entre las especificaciones de ambos fabricantes; o Transferencia tecnológica, según corresponda.


# Principio activo

- Si el p.a activo es fotosensible, esta indicación se establece para el principio activo y no para el producto final, no obstante lo anterior la formulación deberá estar diseñada de tal forma que permita resguardar la integridad del p.a. o en su defecto el envase ya sea primario o secundario establecer dicha protección.
- Estos antecedentes son y deben ser respaldados por los respectivos estudios de estabilidad de cada formulación.
- Si se establece protección a la luz , sería suficiente con el envase secundario o una formulación que resguarde el p.a.. Si se señala envase resistente a la luz, se establece que el envase primario debe ser resistente a la luz.

# Principio activo



- El DS03/2010 no establece validación de la metodología analítica del principio activo, sino mas bien el cumplimiento de las GPM, en todas las etapas del proceso de fabricación del producto terminado.
- Lista de principios activos estables:  
No son evaluados en la forma farmacéutica definitiva, por lo cual se debe demostrar que efectivamente el principio activo que estoy evaluado es estable en mi formulación, no esta considerado para mezclas de principios activos.

- 
- Todos los componentes de la formulación deben cumplir con las GMP y las especificaciones de calidad según corresponda.

## C.- ESPECIFICACIONES PRODUCTO TERMINADO

Título VI, párrafo noveno del D.S. N°3/10 en sus artículos 167°, 169° y título VII del DS N°3/10, párrafo primero en sus artículos 173°, 174°, 175° y 177° y párrafo segundo en su artículo 178°

Todos los titulares de registros sanitarios tienen la obligación de contar con un sistema de control de calidad que certifique el cumplimiento de las especificaciones de producto terminado.



# C.- ESPECIFICACIONES PRODUCTO TERMINADO (EPT) (R.E.12166/04) EN FORMATO EDITABLE

- 1) Se adjunta según su forma farmacéutica.
- 2) Describe naturaleza y tipo de envase 1º, de acuerdo al E.E. presentado.  
**Y al fabricante declarado**

Nota: Numero de gotas por mL





## D.- METODOLOGÍA ANALÍTICA DEL PRODUCTO TERMINADO

(EN IDIOMA CASTELLANO, ART. N° 32, n° 4)

- 1) Metodología analítica completa original y su traducción de acuerdo a las EPT (debe incluir descripción de todos los análisis).
- 2) Registro grafico de la cuantificación del p.a. en el producto terminado.
- 3) Validación de los métodos analíticos de evaluación del producto terminado (identificación, valoración, compuestos relacionados, disolución, etc.) (Art. N°32, n°4, letras c y d)

# E .- ESTUDIO DE ESTABILIDAD (Decreto 29 NT 129 MINSAL)

- 1.- Declara la fórmula de los lotes evaluados (presenta mínimo 3 lotes).
- 2.- Diseño.
- 3.- Metodología Analítica utilizada.
- 4.- Especificaciones Producto Terminado.
- 5.- Tabla de resultados.
- 6.- Conclusiones.

# E .- ESTUDIO DE ESTABILIDAD

## (Res. Ex. N° 1.773/06)

- 7.- Proposición de Periodo de Eficacia.
- 8.- Concordancia con él o los fabricantes declarados.
- 9.- Presenta estabilidad en uso, si corresponde.  
(Oftálmicos, prep. extemporánea, inyectables , etc).
- 10.-Compatibilidad con otras soluciones cuando corresponda.



## Informe 34 de OMS

Se debe contar con estudio de estabilidad durante el proceso de comercialización del producto (estabilidad on going), dichos estudios pueden ser solicitados por la autoridad sanitaria cuando así lo estime conveniente o al menos el cronograma de los productos que serán sometidos a estabilidad on going.



# ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN USO PARA PRODUCTO FARMACÉUTICOS TERMINADO ( art 32° N°7 letra b)

- Condiciones de los estudios
- Series
- El estudio se debe realizar en series industriales o a escala piloto (según corresponda). Estas series deben ser de la misma fórmula propuesta para registro y para las serie a escala piloto, deben ser fabricadas mediante un proceso que simule aquel que será aplicado a escala industrial.

# ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN USO PARA PRODUCTO FARMACÉUTICOS TERMINADO

- El producto se debe almacenar en su(s) envase primario(s) de venta definitivo(s), para Chile.
- Especificaciones
- Los controles deberían cubrir aquellas características susceptibles de cambiar durante el uso y luego de la constitución, reconstitución y posterior dilución y que influyen en la calidad, seguridad y/o eficacia del producto.

# ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN USO PARA PRODUCTO FARMACÉUTICOS TERMINADO

- Esta información debe cubrir tanto como sea necesario, características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas.
- Los resultados de los controles deben encontrarse dentro de los límites de aceptación declarados en las especificaciones de producto terminado.

# ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN USO PARA PRODUCTO FARMACÉUTICOS TERMINADO



- Métodos de análisis
- Se debe señalar si los métodos empleados en el estudio de estabilidad son los mismos declarados en la metodología analítica del registro sanitario. En caso de utilizar otros métodos de evaluación de las especificaciones a controlar, éstos se deben adjuntar. Para la evaluación de la estabilidad química, debe utilizarse metodología analítica indicadora de estabilidad.





# ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN USO PARA PRODUCTO FARMACÉUTICOS TERMINADO

- Los métodos analíticos deben ser validados y se debe demostrar tanto la exactitud como la precisión (desviación estándar) correspondientes. Se debe validar las pruebas para las sustancias relacionadas o los productos de degradación, a fin de demostrar que son específicas en relación con el producto que se examina y que poseen suficiente sensibilidad.

# ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN USO PARA PRODUCTO FARMACÉUTICOS TERMINADO



## Frecuencia de evaluación

- La evaluación de las características de estabilidad deben realizarse con la frecuencia de uso, la cual es propia de cada producto:
- Ej: Comprimidos envasados en frascos de PEAD: en cantidad para tratamiento correspondiente a 1 mes de administración: Se debe evaluar con una frecuencia tal que permita reproducir la apertura del frasco diariamente durante 30 días.



# ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN USO PARA PRODUCTO FARMACÉUTICOS TERMINADO

- Antibióticos en suspensiones orales: Evaluar si el producto mantiene sus especificaciones por el tiempo que dura el tratamiento (5, 7, 10, 14 días)
- Polvos o liofilizados para constituir o reconstituir: Se debe constituir o reconstituir, según sea el caso la solución o suspensión y evaluar la cantidad de tiempo en horas en la que el producto ya constituido o reconstituido permanece estable, antes de su administración Ej, 0, 2, 4, 8, 12 horas. Se debe evaluar cada solvente que puede ser utilizado para disolver el producto.

# ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN USO PARA PRODUCTO FARMACÉUTICOS TERMINADO



- Soluciones inyectables concentradas: Se debe diluir, según sea el caso la solución o suspensión y evaluar la cantidad de tiempo en horas en la que el producto ya diluido es estable Ej, 0, 2, 4, 8, 12 horas. Se debe evaluar cada solución de dilución que puede ser utilizado para diluir el producto y las distintas concentraciones que ésta soporta.



# ESTUDIO DE ESTABILIDAD EN USO PARA PRODUCTO FARMACÉUTICOS TERMINADO

- Condiciones de almacenamiento
- El producto se debe evaluar bajo condiciones de almacenamiento que permitan determinar su estabilidad térmica y, cuando es aplicable, su sensibilidad a la humedad. Etc.....
- Nota esto se debe reflejar en el folleto de información al paciente y profesional



El decreto supremo 03/2010 en el art..Nº33 señala los textos oficiales para establecer los requerimientos de calidad física, química, microbiológica y biofarmaceutica de un determinado producto o materia prima, además señala textos complementarios y establece además que Cuando se trate de un producto farmacéutico que no figure en ninguno de los textos oficiales antes señalados, el instituto podrá aceptar o rechazar, parcial o totalmente, la información técnica que proporcione el interesado.

La información solicitada por usted debe ser parte del desarrollo de la investigación técnica y bibliográfica del producto que desea comercializar o investigar.

Esta información y mayores detalles de ella puede encontrarlos fácilmente además en el HANDBOOK DE EXCIPIENTES FARMACEUTICOS; INDEX MERCK;ETC.

En lo particular la resolución exenta de colorantes establece claramente los colorantes permitidos según la clasificación del producto , además se toma en cuenta los colorantes autorizados en alimentos ( en cuanto a su concentración limite) para algunas formulaciones



Su trámite esta en evaluación



¿Qué lo quiere para cuando?

***Gracias***