DIRECTRICES PARA LA ELABORACIÓN DE DOCUMENTO DE TRAZABILIDAD DEL LOTE UTILIZADO EN EL ESTUDIO DE BIOEQUIVALENCIA/BIOEXENCIÓN

Introducción

Previo a la aprobación de equivalencia terapéutica de un producto farmacéutico, resulta necesario asegurar que el producto registrado o que va a ser registrado tiene identidad al lote productivo con el cual se realizó el estudio de bioequivalencia/ bioexención, o bien que, en caso de existir lotes de fabricación posteriores con cambios sustantivos, debe ser posible asegurar que estos no afecten su calidad ni su desempeño.

Para determinar si existen cambios en el producto, se ha implementado en la Sección de Bioequivalencia e Intercambiabilidad la evaluación de la trazabilidad del producto farmacéutico, en la cual se determina si existen diferencias según la guía técnica G-MOVAL 01 entre el lote de estudio y un lote actual, en caso de existir lotes posteriores al estudio, y lo cual, además, se corrobora con la información que se encuentra disponible en su registro.

Considerando la reciente detección de un aumento en los problemas dados en la presentación de antecedentes relacionados a la trazabilidad del producto, el propósito de este documento será guiar a los titulares de registro en la presentación de los antecedentes relacionados a la trazabilidad de sus productos, permitiendo que puedan realizar su propio documento de trazabilidad y así prevenir la falta de documentación necesaria para aprobar la condición de equivalente terapéutico, pudiendo además detectar de forma previa la existencia de cambios en sus productos y así realizar los ensayos o justificaciones necesarias.

1. Presentación de antecedentes

De los antecedentes a ser presentados para la evaluación de trazabilidad, se recomienda entregarlos en una carpeta única, diferenciando entre producto de estudio y lote actual a través de subcarpetas. De utilizarse el formato CTD en la presentación de antecedentes, se recomienda entregarlos en el módulo de calidad regional 3.2.R de información adicional y complementaria, definido en la resolución Exenta N°2232 del 2020 y descritos en la resolución Exenta N°836 del 2021, siguiendo la siguiente disposición:

3.2.R.B	Trazabilidad para estudios de bioequivalencia/bioexención
3.2.R.B.1	Trazabilidad del lote de estudio utilizado en el estudio de bioequivalencia/bioexención
3.2.R.B.1.1	Planillas de fabricación del lote de estudio (BPR, BMR, *Common batch*, incluir todas las que apliquen)
3.2.R.B.1.2	Certificado de análisis del principio activo emitido por el fabricante del producto terminado
3.2.R.B.1.3	Certificado de análisis del principio activo emitido por el fabricante original del mismo
3.2.R.B.2	Trazabilidad de un lote de fabricación vigente/actual al lote utilizado en el estudio de bioequivalencia/bioexención
3.2.R.B.2.1	Planillas de fabricación del lote actual (BPR, BMR, *Common batch,* incluir todas las que apliquen)
3.2.R.B.2.2	Certificado de análisis del principio activo emitido por el fabricante del producto terminado

3.2.R.B.2.3	Certificado de análisis del principio activo emitido por el fabricante original del mismo
3.2.R.B.2.4	Declaración del fabricante del producto terminado de la no existencia/fabricación de lotes actuales o posteriores al lote de estudio.
3.2.R.B.3	Documento resumen de la trazabilidad del producto

En caso de no existir lotes posteriores al lote de estudio, bastará con enviar una carta firmada por parte del fabricante del producto en la cual se declare que el laboratorio no ha fabricado lotes posteriores al lote utilizado en el estudio. De todos modos, se solicita realizar el resumen de trazabilidad del producto (3.2.R.B.3), ya que la información presentada será comparada con lo indicado en el registro del mismo, pudiendo detectar de forma previa la necesidad de cambios o regularizaciones.

2. Trazabilidad del fabricante de principio activo:

El fabricante del principio activo utilizado en el lote de estudio debe corresponder al declarado en la solicitud del registro, o bien, al cual se encuentra vigente en el registro sanitario.

A continuación, se presenta una guía paso a paso para la generación de la trazabilidad del fabricante del principio activo.

Paso 1

Identificación del número de lote del producto (*Batch Number o Batch No.*) en la planilla de fabricación del lote con el cual se realizó el estudio de bioequivalencia o bioexención.

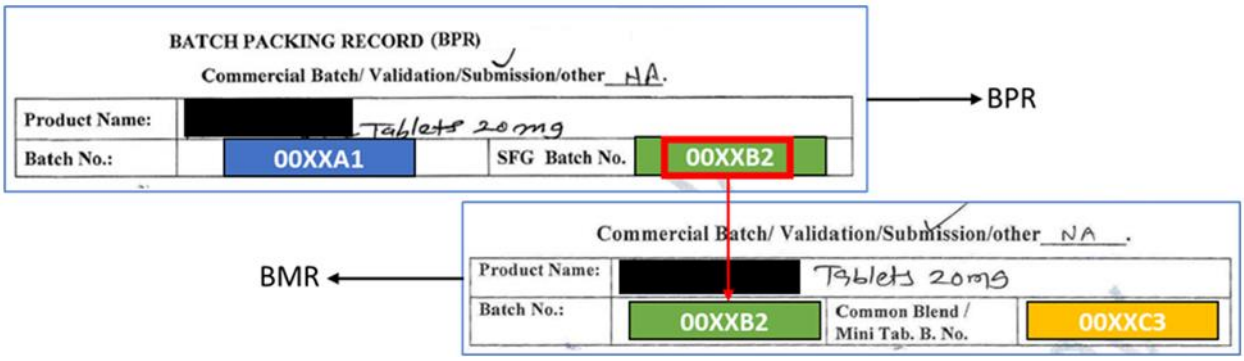
Identity of Investigational Product(s)

Test Product-T		
Product Name	:	[redacted] Tablets 20 mg
Manufactured by	:	Laboratorio de producción Unidad 1, Dirección, ciudad, País
Batch No.	:	00XXA1
Manufacturing Date	:	June 2016
Expiry Date	:	May 2018

Paso 2

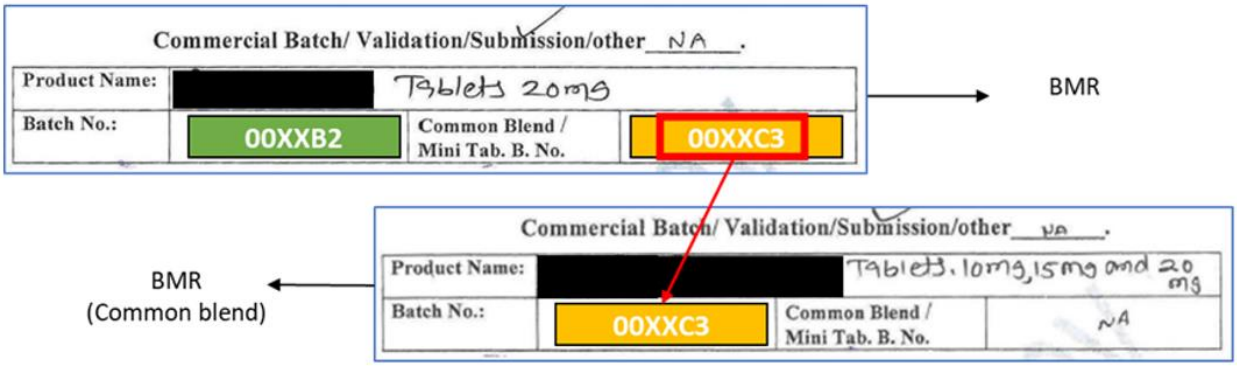
Con el número del lote del producto utilizado en el estudio, se podrá trazar la planilla de fabricación (*Batch manufacturing record* o *BMR*), o bien la planilla de empaque (*Batch packaging record* o *BPR*) del producto. Si el número del lote de estudio corresponde al de la planilla de fabricación, se puede saltar este punto y continuar en el paso 3. En caso de que este número de lote corresponda al de la planilla de empaque, se deberá utilizar este documento para trazar la planilla de fabricación mediante el número de lote correspondiente, el cual se describe generalmente como número de lote de producto semielaborado (*Semi finished goods o SFG batch No*) o bien como número de lote *BMR*

(*BMR batch No*), y que se encuentra típicamente en la sección de verificación de los materiales o bien en la dispensación de estos.



Paso 3

De la planilla de fabricación enlazada anteriormente, es posible que se utilice una mezcla común (*Common blend*) de la formula previo a la producción de la forma farmacéutica como tal, generalmente debido a la elaboración de productos de diferentes potencias. En caso de no utilizarse una mezcla común, se puede saltar este punto y continuar en el paso 4. De utilizarse la mezcla común, esta planilla también será trazada mediante los códigos de lotes correspondientes a esta mezcla común contenidos en la planilla de fabricación, típicamente referidos como lotes de mezcla común (*Common blend batch No*), y encontrados en la sección de verificación de los materiales o bien en la dispensación de los mismos.



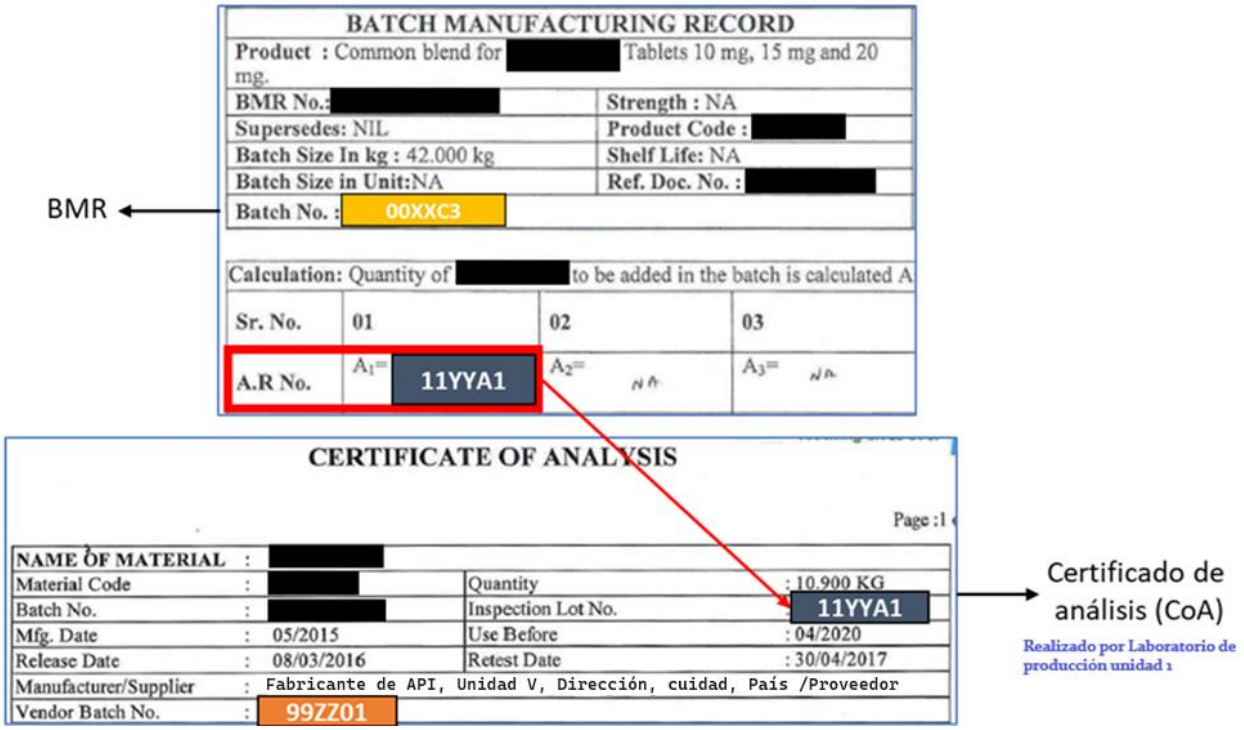
Paso 4

En la planilla de fabricación que contenga los detalles del mezclado de las materias primas, ya sea *BMR* o *Common blend*, debe ser posible visualizar el código de análisis (*Analysis reference number/A.R. No.*) y/o N° de lote de API (*Active Pharmaceutical Product o API*), que permita trazar al certificado de análisis (CoA o *Certificate of Analysis*) del principio activo.

Cabe destacar que:

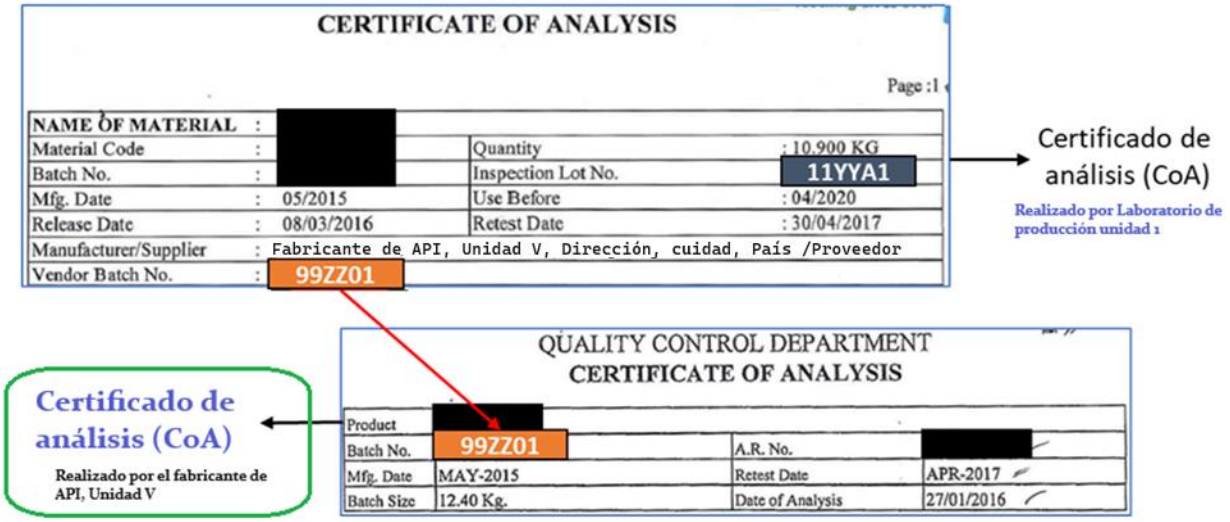
- Este certificado es emitido por el fabricante del producto terminado, como verificación de la calidad de las materias primas recibidas/compradas.

- De utilizarse más de un lote de principio activo en la elaboración del producto, se deberá trazar el certificado de análisis de todos los lotes de principio activo utilizados.



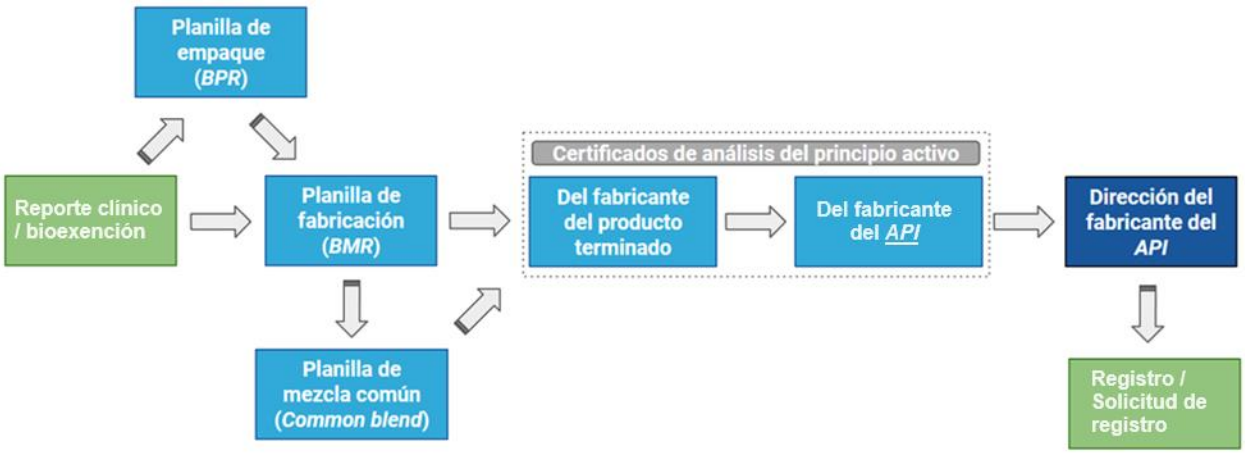
Paso 5

Del certificado de análisis del principio activo, emitido por el fabricante de producto terminado, se encontrará un segundo código (Nº de batch; Nº de análisis u otro código) del cual será posible trazar este certificado original.



Finalmente, desde este certificado de análisis, debe ser posible visualizar la dirección completa del fabricante de principio activo.

<u>Esquema de resumen de la trazabilidad del principio activo</u>



3. Trazabilidad de la fórmula:

La fórmula del lote actual/vigente del producto puede tener cambios dentro de los márgenes descritos en la guía técnica G-MOVAL 01 al compararse con el lote estudiado. Esta fórmula debe corresponder a la declarada en la solicitud de registro o bien a la fórmula vigente en el registro sanitario.

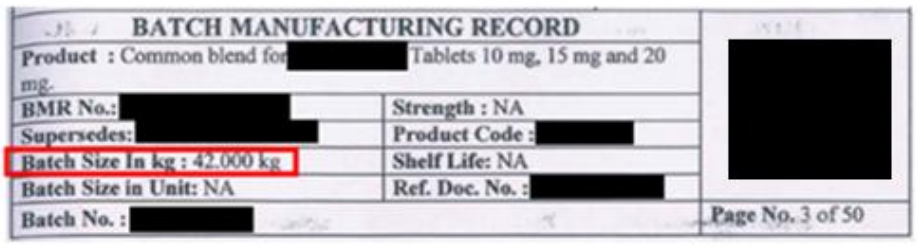
Para realizar la comparación de las fórmulas, se utiliza la información presentada en las planillas de fabricación del lote de estudio y del lote actual, donde se declaren las cantidades dispensadas de cada componente. Se debe calcular el porcentaje peso-peso (p/p) que aporta cada materia prima con respecto al peso total, para luego ver la diferencia entre cada lote. A continuación, se presenta una tabla a modo de ejemplo para realizar los cálculos:

	Lote de estudio		Lote actual/vigente		
Materia prima	Cantidad pesada	% p-p	Cantidad pesada	% p-p	Diferencias (%)
Principio activo					
Excipiente A					
Excipiente B					
Excipiente C					
Recubrimiento					
Total					*

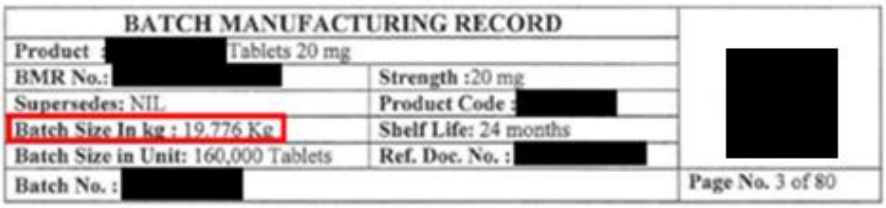
*La suma total de las diferencias debe ser calculada a partir de los valores absolutos.

4. Trazabilidad del tamaño de lote:

Debe compararse el tamaño de lote entre el lote de estudio y un lote actual/vigente mediante la planilla de fabricación de ambos productos, debiendo cumplir con los limites definidos por la guía técnica G-MOVAL 01 en caso de existir diferencias. Presentar comparación de los posibles cambios de equipo y/o procesos. Ejemplo de tamaño de lote a verificar:



BATCH MANUFACTURING RECORD		
Product : Common blend for [redacted] Tablets 10 mg, 15 mg and 20 mg.		[redacted]
BMR No.: [redacted]	Strength : NA	
Supersedes: [redacted]	Product Code : [redacted]	
Batch Size In kg : 42.000 kg	Shelf Life: NA	
Batch Size in Unit: NA	Ref. Doc. No. : [redacted]	
Batch No. : [redacted]		Page No. 3 of 50



BATCH MANUFACTURING RECORD		
Product : [redacted] Tablets 20 mg		[redacted]
BMR No.: [redacted]	Strength :20 mg	
Supersedes: NIL	Product Code : [redacted]	
Batch Size In kg : 19.776 Kg	Shelf Life: 24 months	
Batch Size in Unit: 160,000 Tablets	Ref. Doc. No. : [redacted]	
Batch No. : [redacted]		Page No. 3 of 80

5. Trazabilidad del fabricante de producto terminado:

Al igual que el fabricante de principio activo, la dirección del fabricante del producto terminado también debe ser trazable al fabricante declarado en la solicitud de registro o establecido en el registro sanitario.

PRODUCT DEATILS

01	Generic Name of Product	[redacted] Tablets 20 mg
02	Brand Name of Product	NA
03	Label Claim	Each film-coated tablet contains [redacted] 20 mg
04	Storage Condition	[redacted]
05	Stage /Dosage Form	Coated tablets
06	Manufacturing license Number	[redacted]
07	Market/Customer	[redacted]
08	MANUFACTURED BY	Laboratorio de producción Unidad 1, Dirección, ciudad, País

6. Cambios entre lotes y/o diferencias con la información del registro:

En caso de detectarse diferencias entre el lote de estudio y el lote actual en alguno de los puntos recién mencionados, será necesario enviar la evidencia requerida según la guía técnica G-MOVAL 01, dependiendo del nivel de cambio entre los lotes. Además, se recomienda tomar en cuenta la nota técnica N°14: *"Acerca de las modificaciones post validación del proceso de manufactura de un producto farmacéutico"*.

De existir discrepancias en la información contenida entre el lote de estudio/actual y lo declarado en el registro sanitario del producto, el titular deberá solicitar la actualización de la información de su producto mediante la respectiva prestación de modificación al registro sanitario, la que deberá estar aprobada previo a la presentación de la evaluación del estudio de bioequivalencia/bioexención.

Para los productos farmacéuticos registrados que no poseen en su registro declarado el fabricante de principio activo debido a que el producto fue registrado previo a la entrada en vigencia del DS N° 3/10, debe regularizar al fabricante de principio activo antes de ingresar la solicitud de evaluación del estudio de bioequivalencia/bioexención.